Aus der Abteilung für Innere Medizin
mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
des Universitätsklinikums Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Abteilungsleiter: Prof. Dr. H. Gerhartz

ÜBER DIE IN-VITRO-PLÄTTCHENAGGREGATION NACH BREDDIN BEI PATIENTEN MIT PARANEOPLASTISCHER THROMBOZYTOSE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinrich Rapien
aus Meppen

1984

UNIV.
LEIDEN
BIOL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549615_0054

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus der Abteilung für Innere Medizin
mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
des Universitätsklinikums Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Abteilungsleiter: Prof. Dr. H. Gerhartz

ÜBER DIE IN-VITRO-PLÄTTCHENAGGREGATION NACH BREDDIN BEI PATIENTEN MIT PARANEOPLASTISCHER THROMBOZYTOSE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinrich Rapien
aus Meppen

Referent: Prof. Dr. H. Gerhartz

Korreferent: Prof. Dr. I. Boll

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22.06.1984

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Problemstellung	4
1.1.	Definitionen und Erläuterungen	7
1.2.	Die Thrombozyten	9
1.2.1.	Morphologie	9
1.2.2.	Die Funktion der Thrombozyten bei der Hämostase	10
1.2.3.	Sonstige Thrombozytenfunktionen	13
1.3.	Thrombose und gesteigerte Plättchenaggregation	14
1.3.1.	Die Bedeutung der Gefäßwand	14
1.3.2.	Die Bedeutung der Thrombozyten	14
1.3.3.	Die Bedeutung des Blutflusses	16
2.	Methodik und Patientengut	19
2.1.	Thrombozytenfunktionstests	19
2.2.	Patientengut	24
2.3.	Kontrollgruppe	25
2.4.	Ausschlußkriterien	25
2.5.	Technik des PAT III	28
2.6.	Statistik	36
3.	Ergebnisse	37
3.1.	Thrombozytenaggregation in den Tumorgruppen	37
3.2.	Thrombozytenaggregation im PRP	39
3.3.	Thrombozytenaggregation im Gemisch aus PRP und PAP	48
4.	Diskussion	57
5.	Zusammenfassung	67
6.	Literaturverzeichnis	68

1. Einleitung und Problemstellung

Patienten mit malignen Tumoren weisen zahlreiche funktionelle oder organische Störungen auf, die nicht ausschließlich auf das Wachstum der Krebsgeschwulst zurückzuführen sind. Oft treten diese Symptome gleichzeitig mit der klinischen Tumorsymptomatik auf. Sie können sich bereits vor oder erst nach dem Zeitpunkt der klinisch möglichen Tumordiagnose zeigen. Diese Symptome werden als "paraneoplastisches Syndrom" bezeichnet. Dem Arzt kann das Auftreten einer neurologischen, dermatologischen, endokrinologischen oder hämatologischen Störung ein erster Hinweis auf das Vorliegen einer Geschwulst sein. Thomas (1974) beschrieb folgende hämatologische Formen des paraneoplastischen Syndroms:

- aplastische Anämie
- hämolytische Anämie
- Polyglobulie
- leukämoide Reaktion
- Thrombose, Thrombozytose
- Verbrauchskoagulopathie
- Thrombozytopenie
- Koagulopathie.

Seit 1872 ist bekannt, daß bei Patienten mit soliden Tumoren oft eine Thrombozytenerhöhung im peripheren Blut nachgewiesen werden kann (72, 77, 79, 89, 98, 99). Ebensolange wird die Thromboseneigung und das gehäufte Auftreten von thromboembolischen Komplikationen beschrieben (20, 28, 68, 70, 82, 101). Die Ursache der paraneoplastischen Thrombozytose ist unklar, wobei folgende Möglichkeiten von Schmidt (87) diskutiert werden:

1. Existenz eines humoralen Faktors (Thrombopoietin) (76, 93, 99)
2. Gesteigerte Plättchenproduktion bei vermehrter Anzahl an Megakaryozyten, bzw. deren Vorstufen im Knochenmark (17, 93, 99)
3. Gestörte Regulation durch einen Feed-back-Mechanismus (41, 86)
4. Direkter Angriff des Tumors im Knochenmark durch Reizung oder Tumorinfiltration (65, 77, 89, 92)
5. Änderung der Tumoraktivität (23, 92)
6. Verminderter Plättchenzerfall in der Peripherie (77, 93)
7. Immunologische Faktoren (77, 92, 99)
8. Verlängerte Überlebenszeit der Thrombozyten (19)
9. Störung des Gleichgewichtes zwischen zirkulierenden Plättchen und dem Milzplättchenpool (41, 92, 96)

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Thrombozytenerhöhungen bei Tumorpatienten variieren die Angaben von 16 % bis 60 % (65, 93). Silvis fand bei 92 von 153 Patienten mit Bronchialkarzinom eine Thrombozytose (93). Bei den von Schmidt in unserer Klinik untersuchten sechs Karzinomgruppen hatten Patienten ohne Thrombozytenerhöhungen bessere Überlebensquoten und zum Teil wesentlich höhere Überlebenszeiten aufzuweisen als Patienten mit Thrombozytosen. Thromboembolische Komplikationen waren in der Karzinomgruppe ohne Thrombozytose statistisch signifikant niedriger als in der Karzinomgruppe mit Thrombozytose (87). Nach Schmidt korreliert die Metastasenverteilung mit dem Auftreten einer Thrombozytose. In den pathologisch-anatomischen Statistiken von Thies und Pohl und in den Ausführungen von Marx wird bei metastasierenden Malignomen eine erhöhte Thromboembolie-Frequenz gefunden (64, 74, 97). Da bei anderen thromboembolischen Erkrankungen eine erhöhte Thrombozytenaggregation nachgewiesen werden konnte, und dieser eine ursächliche Bedeutung zuerkannt wurde (4, 10, 11, 46, 84, 90), war es naheliegend, die "spontane" Thrombozytenaggregation bei Patienten mit paraneoplasti -

scher Thrombozytose zu untersuchen.

Ziel der eigenen Untersuchungen war es, herauszufinden, ob Thrombozytenerhöhungen bei Tumorpatienten überdurchschnittlich häufig mit einer pathologischen "spontanen" Plättchenaggregation einhergehen. Zusätzlich sollte geklärt werden, ob pathologische Aggregationen bei einer bestimmten Tumorart besonders häufig auftreten und ob sie vielleicht nur Folge der gesteigerten Plättchenzahl waren.

1.1. Definitionen und Erläuterungen

Thrombozytose:

Die Thrombozytose wird definiert als eine reaktive Erhöhung der Plättchenzahl auf mehr als 300.000/mm^3 im peripheren EDTA-Blut. Eine Plättchenvermehrung tritt symptomatisch in Begleitung einer Grundkrankheit auf oder essentiell. Sie erweist sich fast stets als rückbildungsfähig (77, 87).

Ursachen können u. a. sein:

- Splenektomie
- chronische und purulente Infektionen
- akute und chronische, rezidivierende Blutverluste
- Eisenmangel und hämolytische Anämien
- akutes rheumatisches Fieber
- Bindegewebs- und Autoimmunerkrankungen
- maligne Tumoren.

Thrombozythämie:

Die idiopathische Thrombozythämie ist eine neoplastische Erkrankung der Megakaryozyten, dem myeloproliferativen Syndrom verwandt und durch eine konstante, extrem hohe Plättchenvermehrung gekennzeichnet (89).

Thrombozytopathie:

Die Thrombozytopathie ist noch häufig ein Sammelbegriff für alle angeborenen und erworbenen, quantitativen und qualitativen Veränderungen der Blutplättchen. Im engeren Begriff bezeichnet sie ausschließlich die Plättchenfunktionsstörungen, wobei unterschieden wird zwischen

a) hereditäre Thrombopathien
   - hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie (Glanzmann)
   - v. Willebrandt-Jürgens-Syndrom

b) symptomatische Thrombozytopathien bei

- Dys- und Paraproteinämien
- perniziöser und aplastischer Anämie
- Stoffwechselkrankheiten
- Urämie und Lebererkrankungen

Einfluß auf die Thrombozytenfunktion haben eine Reihe von Medikamenten, vor allem Antiphlogistika wie Acetylsalicylsäure, Indomethazin und Phenylbutazon.

Thrombozytenadhäsion:
Nach Verletzung der Gefäßwand treten zirkuläre Blutplättchen mit der Basalmembran und anderen subendothelialen Strukturen in Kontakt, speziell mit den Kollagenfasern. Unter Thrombozytenadhäsivität versteht man die Fähigkeit der Plättchen, einer Fremdoberfläche anzuhaften.

Thrombozytenaggregation:
Der Adhäsion folgt die Aggregation. Aggregation bezeichnet die Fähigkeit der Plättchen, miteinander zu verklumpen. Verantwortlich dafür sind Veränderungen und Reaktionen der Thrombozyten wie Plättchenschwellung, Ausstrecken von Pseudopodien, Freisetzung von ADP und Serotonin.

1.2. Die Thrombozyten

1.2.1. Morphologie

Die Blutplättchen sind die kleinsten geformten Bestandteile des Blutes. Obgleich ihre individuelle Größe stark variiert, überschreitet der Gesamtdurchmesser selten 5 µ. Produziert werden sie in den Megakaryozyten des Knochenmarkes. Dies geschieht durch Vereinigung der zytoplasmatischen Membranen mittels Invagination der Oberfläche der Megakaryozyten (6). Ihre Zahl im peripheren Blut liegt in Abhängigkeit von der Methode etwa bei 230.000/mm^3. Die Lebensdauer beträgt etwa 10 Tage (109).

Morphologisch unterscheidet man im Lichtmikroskop das protoplasmatische Hyalomer und das Granulomer (35). Im Elektronenmikroskop läßt sich eine dreiblättrige Plasmamembran darstellen. Sie ist mit einer Hülle bedeckt, die sich färberisch darstellen läßt (6, 112). Dieser amorphen Hülle scheint eine besondere Rolle bei der Thrombozytenaggregation zuzukommen (6).

Die Zellmembran enthält eine Reihe von Enzymsystemen, die mit der Plättchenadhäsion und -aggregation in Zusammenhang gebracht werden (109). Ein deutlicher Unterschied zu anderen Zellsystemen besteht in den vielen Einstülpungen der Plättchenmembran. Hierdurch wird ein Netzwerk oder schwammartiges Kanalsystem hergestellt, welches die Plättchenoberfläche enorm vergrößert. Dieses System dient zur Aufnahme von Strukturen aus dem Plasma und gleichzeitig zur Sekretion des Granulainhaltes während der Freisetzungsreaktion (112).

Das Granulomer besteht zum einen aus dem sogenannten Granula. Es enthält u.a. Phospholipide (Plättchenfaktor 3), hydrolytische Enzyme und möglicherweise das kontraktile Protein Thrombosthenin (63). Ein weiterer Granulatyp mit höherer elektronenoptischer Dichte enthält Calcium, Serotonin, ADP, ATP und Katecholamine (60). Ein geringer Teil der Granula besteht aus Mitochondrien.

Im Hyalomer findet man eine beträchtliche Anzahl von Vesikeln, ebenso Glykogenpartikel, Lipoideinschlüsse und Mikrotubuli. Die genaue Funktion dieser direkt neben der Plasmamembran gelegenen zytoplasmatischen Mikrotubuli ist nicht bekannt. Jedoch scheinen sie verantwortlich zu sein für die Aufrechterhaltung der scheibenförmigen Plättchenstrukturen (63).

Kurz nach der Blutentnahme zeigen die Thrombozyten eine ovale bis runde Form. Dann bildet das Hyalomer Pseudopodien unterschiedlicher Gestalt aus (Reizform) (35, 109). Diese Pseudopodien nehmen wechselnde Formen an, bis sie dann unter Verdickung und Abrundung der Hyalomerschicht zu dornartigen Spitzen eingezogen werden (Übergangszelle). Nach vollendeter Einziehung liegen die Granula in der Zellmitte, die Thrombozyten nehmen eine amöbenartige Gestalt an (inaktive Ruheform) (35).

1.2.2. Die Funktion der Thrombozyten bei der Hämostase

Die wohl wichtigste Funktion der Blutplättchen ist die Vermeidung des Blutverlustes bei der Verletzung kleinerer Gefäße. Bei diesem Vorgang haften die Plättchen sich an das subendotheliale Gewebe, d. h. an Kollagen, an die Basalmembran und an subendotheliale Fibrillen (4). Die Interaktion zwischen Blutplättchen und Kollagen geschieht auch in "gereinigten Systemen" und benötigt augenscheinlich keine Cofaktoren (37). Vor allem der Kontakt mit Kollagen bewirkt eine rasch einsetzende und weitgehende Veränderung der Plättchen: aus der Scheibchenform entsteht ein unregelmäßiges Gebilde mit Pseudopodien. Weiterhin schwillt das Plättchen an und schüttet die Inhaltsstoffe wie ADP, Serotonin, Katecholamine und Plättchenfaktor 4 in das umgebende Medium aus. Das aus diesen Plättchen und aus den verletzten Gewebezellen freigesetzte ADP veranlaßt weitere Plättchen anzuschwellen und zu aggregieren (60). Dieser selbstperpetuierende Prozeß läuft solange, bis die rupturierte Gefäßwand verschlossen ist. Dabei verfestigen sich

die gebildeten Plättchenaggregate und werden zum vorläufigen hämostatischen Pfropf (Primärthrombus). Außer ADP können folgende Substanzen die Plättchenaggregation induzieren: Bindegewebsbestandteile, besonders Kollagen, außerdem Thrombin, Adrenalin, Serotonin, Vasopressin, Fibrin-Monomer-Komplexe, Immunkomplexe, Bakterien und Viren (60, 69). Ebenso wird Arachidonsäure freigesetzt. Sie ist die zentrale Substanz im Prostaglandin-System. Aus ihr entstehen durch enzymatische Umwandlung die verschiedenen Prostaglandine.

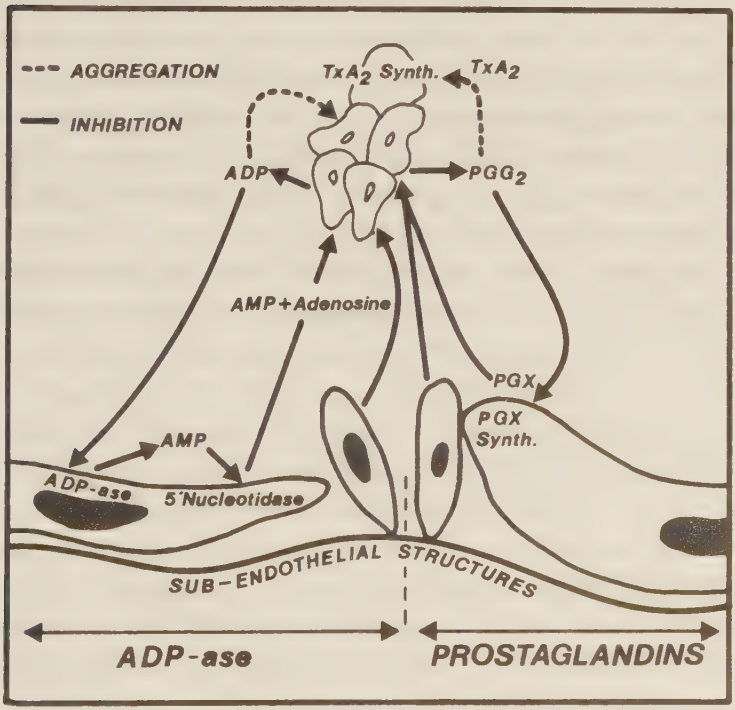


Abb. 1: Darstellung von Lewis, Lieberman und Westwick (57) über die Thrombusbildung bei Gefäßschädigung

Das Prostaglandin G_2 kann zum einen umgewandelt werden in Thromboxan A_2, zum anderen in Prostacyclin. Thromboxan A_2 (TxA_2) ist ein starker Plättchenaggregator und hat gleichzeitig eine gefäßkonstriktive Wirkung. Dagegen ist Prostacyclin (PGX) ein Inhibitor der Plättchenaggregation (Abb. 1) (57).

Zur Konsolidierung des durch das thrombozytäre System entstandenen Primärthrombus ist das plasmatische Gerinnungssystem notwendig. Auf der thrombozytären Seite tritt besonders der Plättchenfaktor 3 in Erscheinung. Dieses Phospholipoid ist nicht nur in den Granula, sondern auch in der Plättchenmembran lokalisiert. Der PF 3 ist zweimal am Ablauf der Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems an der Bildung eines Aktivatorkomplexes beteiligt: Der erste Komplex besteht aus dem aktivierten Faktor IX, dem Faktor VIII, Calcium und PF 3. Dieser Komplex aktiviert den Faktor X. Der aktivierte Faktor Xa bildet zusammen mit dem aktivierten Faktor V, Calciumionen und PF 3 einen zweiten Aktivatorkomplex, der die Umwandlung von Prothrombin zum Thrombin herbeiführt (58). Thrombin führt einerseits zu einer weiteren Plättchenaggregation, andererseits induziert es die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Jetzt vollzieht sich die Fusionierung der Thrombozyten zum soliden Pfropf (Sekundärthrombus). Diese biochemisch strukturelle Veränderung der Thrombozyten wird auch als visköse Metamorphose bezeichnet. Zum Schluß bewirkt das aus den zerfallenden Thrombozyten freigesetzte Retraktozym (Thrombasthenin) ein dichtes Aneinanderrücken der Fibrinfäden. Durch Verkleinerung des Gerinnsels kommt es zur Fibrinretraktion. Damit hat sich das Gerinnsel mechanisch verfestigt. Die Wundränder ziehen sich zusammen, und günstige Bedingungen für das Einsprossen von Bindegewebszellen sind geschaffen worden.

1.2.3. Sonstige Thrombozytenfunktionen

a) Unterstützung des Gefäßendothels:

Thrombozyten und endotheliale Zellen haben biochemische und strukturelle Ähnlichkeiten. Die Plättchen können für die Aufrechterhaltung einer intakten Gefäßwand entscheidend sein (36, 37). So deutet bei Patienten mit Thrombozytopenien das Auftreten von petechialen Hämorrhagien darauf hin, daß Erythrozyten durch die unverletzte Gefäßwand hindurchtreten. Dies könnte durch eine "Schwächung" des Endothels verursacht sein, obwohl im Elektronenmikroskop keine Veränderungen festzustellen sind.

b) Phagozytose:

Thrombozyten haben die Fähigkeit, bestimmte Partikel aus dem Plasma aufzunehmen. Dies geht einher mit einem Anstieg der aeroben Glykolyse und folglich mit einer Aktivierung des Citratzyklus (55). Geklärt ist nicht, ob es sich bei diesem Vorgang um eine echte Phagozytose handelt oder ob diese Partikel nur in die schon erwähnten netzwerkartigen Kanäle schlüpfen (37). Phagozytiert werden können Antigen-Antikörper-Komplexe, Viren und Bakterien.

1.3. Thrombose und gesteigerte Plättchenaggregation

Die Ursachen einer Thrombose sind vielschichtig. Nach der Virchowschen Trias bestimmen Faktoren der Gefäßwand, des Blutes und der Rheologie in komplexer wechselseitiger Beziehung, ob es zur Thrombose kommt.

1.3.1. Die Bedeutung der Gefäßwand

Zirkulierende Blutplättchen haften und akkumulieren sehr schnell an einer verletzten Gefäßwand. Unbeschädigtes Endothel ist der beste Schutz vor Thrombosen (3). Die Plättchen haften nur an den Stellen, an denen das Endothel Lücken aufweist. Das auf die Thrombozyten anziehend wirkende Subendothel besteht vorwiegend aus Basalmembran, Mikrofibrillen, Elastin und Kollagenfasern. Die Affinität zu diesen Substanzen ist unterschiedlich. Kollagenfasern besitzen die größte Anziehungskraft (3). Endothelläsionen können verursacht werden durch Hypercholesterinämie, Viren, Bakterien, Endotoxine, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie (71, 83).

1.3.2. Die Bedeutung der Thrombozyten

Bei allen hämostatischen Vorgängen kommen den Thrombozyten entscheidende Funktionen zu (59). Viele Autoren haben in den letzten Jahren die Thrombozytenfunktion bei Patienten mit Gefäßkrankheiten, besonders bei Arteriosklerose, Diabetes mellitus, arteriellen und venösen Gefäßverschlüssen, Myokardinfarkten, bei Embolien und bei Thrombosen untersucht und dabei eine gesteigerte Aggregationstendenz festgestellt (11, 46, 84, 90, 91, 115). Ebenfalls eine erhöhte Aggregationsneigung findet sich bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen (78). Pienkny und Römer sehen unter anderem in dieser Tatsache eine Ursache des deutlich erhöhten thromboembolischen Risikos (73, 80). So ist es nicht überraschend, daß mit Östrogen behandelte Prostata-Karzinom-Patienten eine erhöhte Thrombozytenaggregation aufweisen

und die erhöhte Sterblichkeit an Thromboembolien zu niedrigerer Östrogendosierung zwingt (21). Nikotinabusus bei starken Rauchern bewirkt ebenfalls eine - verglichen mit einem Normalkollektiv- konstant erhöhte Plättchenaggregation (56). Breddin wies unter anderem mit dem PAT III bei Patienten mit malignen Erkrankungen eine gesteigerte Thrombozytenaggregation nach (10, 54). Diese Untersuchungen berücksichtigten jedoch nicht die Altersabhängigkeit des PAT III. Auch wurde nicht differenziert zwischen Karzinompatienten mit bzw. ohne Thrombozytose.

Bei einer Thrombozytose ist eine vermehrte Thromboseneigung im arteriellen und venösen Stromgebiet anzunehmen (71). Jedoch soll nach Breddin eine Thrombozytenerhöhung allein nicht in der Lage sein, eine verstärkte Aggregationsneigung zu bewirken (11). Welche Faktoren überhaupt als Ursache einer gesteigerten Plättchenaggregation anzusehen sind, wird unterschiedlich beurteilt. Experimentelle Untersuchungen von Breddin lassen vermuten, daß die Thrombozytenaggregationstendenz auf der intravasalen Aktivierung eines Plasmafaktors beruht: Rotiert man plättchenhaltiges Normalplasma nach Zusatz von Patientenserum, in dem der Aggregationstest hoch pathologisch ist, so werden die Thrombozyten aggregiert (10). Dieser aggregierende Faktor findet sich jedoch nicht nur im Serum und im Plasma von Patienten mit abnormem Aggregationstest, sondern in etwas niedrigerer Konzentration auch im normalen Plasma. Diese Substanz (Aggregin) wirkt nur zusammen mit Fibrinogen direkt aggregierend auf gewaschene Thrombozyten. Sie soll als Protease den plättchenaggregierenden Faktor (PaF) von Fibrinogen abspalten. Eine gesteigerte Thrombozytenaggregationstendenz deutet dann auf einen hohen Fibrinogenumsatz hin. Im Gegensatz dazu fand Wu jedoch, daß die Zugabe von plättchenarmem Plasma von SPA-positiven Patienten keine Aggregation von normalen Plättchen provozieren kann (116). Vielmehr sieht er in Übereinstimmung mit anderen Autoren die verkürzte

Plättchenüberlebenszeit, die erhöhte Plättchenumsetzungsrate und die dann vorliegende abnorm junge und metabolisch besonders reaktive Plättchenpopulation als Grund für die gesteigerte Aggregationstendenz an (40, 50, 51, 106, 116).
Als weitere aggregationsfördernde Ursachen werden bisher noch nicht identifizierte Plättchenmembrandefekte und die signifikant erhöhte Anzahl der zirkulierenden Plättchenaggregate bei Patienten mit arteriellen Gefäßkrankheiten vermutet (116, 117). Diese abnormen Plättchenfunktionen können dann in Verbindung mit besonderen Strömungsverhältnissen unterhalten oder sogar verstärkt werden.

1.3.3. Die Bedeutung des Blutflusses

Eine verlangsamte Strömung, bzw. Stase des Blutes führt zu einer Anreicherung von Thrombozyten in der Randströmung nahe am Endothel. Schon allein das längere Verweilen in diesen Gebieten gibt den Plättchen die Möglichkeit, eher an lückenhaftem Gefäßendothel anzuhaften, um dann miteinander zu aggregieren und murale Plättchenthromben zu bilden. Außerdem kommt es zu einer Anreicherung von aktivierten Gerinnungsfaktoren, die durch die latente Gerinnung peripher entstehen und die normalerweise im gleichen Umfang vom RES der Leber abgebaut werden (18, 80). Dies kann die mögliche Quelle einer Thrombose darstellen.
Zwischen arterieller und venöser Thrombose bestehen aufgrund der unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeit erhebliche Unterschiede. Ob nun die Blutgerinnung oder die Plättchenadhäsion bzw. -aggregation im Vordergrund stehen, hängt demnach von der Blutströmungsgeschwindigkeit ab. Die stärkere mechanische Belastung der Arterienwand disponiert zu traumatischen Endothel- und Intimaläsionen (94). Bei schneller Strömung (Arterien) verursachen die Thrombozyten die Bildung eines weißen Abscheidungsthrombus. In Gebieten mit langsamer Strömung (Venen) dominiert das plasmatische Gerinnungssystem und bedingt die Bildung eines roten Gerinnungsthrombus (Abb. 2).

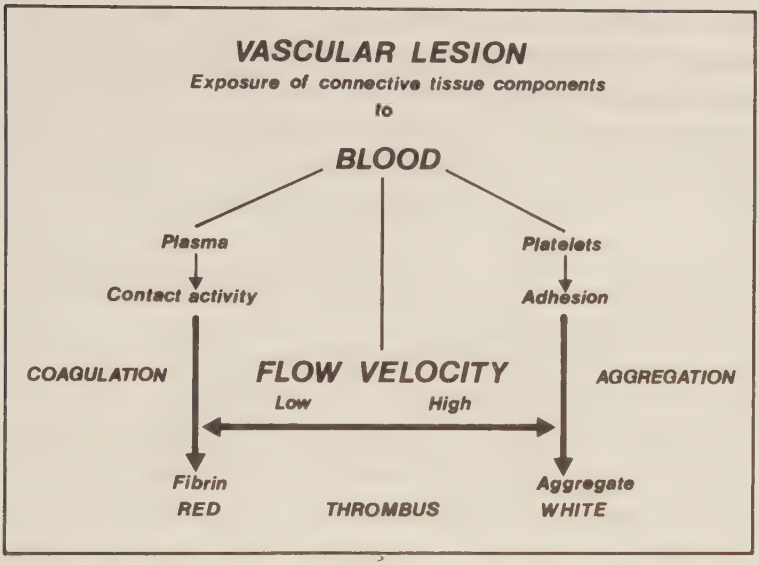


Abb. 2: nach Baumgartner (3). Vereinfachtes Schema der durch eine Gefäßverletzung ausgelösten Thrombogenese mit Betonung des Blutflusses.

Dies hat entscheidende Bedeutung für die Thromboseprophylaxe. Bei venösen Thromben ist die Antikoagulantientherapie mit Heparin und den Cumarinderivaten effektiver. Dagegen scheint bei drohender arterieller Thrombose der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern gerechtfertigt (46, 58, 109). Aggregationshemmer vom Typ der Acetylsalicylsäure, Dipyridamol (Persantin^{R}) und Sulfinpyrazon haben die bisher vielversprechendsten Ergebnisse in Tierversuchen und in klinischen Studien gezeigt (109).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß eine gesteigerte Plättchenaktivität zusammen mit einem Endotheldefekt als thromboseföndernde Faktoren zu bewerten sind. Der Pathogenese der Krebsthrombose liegen noch andere tumorzellspezifische Reaktionen zugrunde. So sei erwähnt,

daß "klebrige" (sticky) Tumorzellen und besonders Tumorzellen-Thrombozytenkomplexe in der Lage sind, auch am unveränderten Gefäßendothel zu haften (32). Weitere Gesichtspunkte hierzu sollen später diskutiert werden.

2. Methodik und Patientengut

In den letzten 2 Jahrzehnten gewannen Untersuchungen über die Thrombozytenfunktion im Zusammenhang mit der Thrombogenese zunehmend an Bedeutung. Für Forschung und Klinik sind daher zahlreiche Methoden entwickelt worden, mit denen man die Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten messen kann.

2.1. Thrombozytenfunktionstests

Der photometrische Test nach Born (1962) beruht auf der Änderung der optischen Dichte nach Zugabe eines aggregierenden Agens. Die Bildung der Aggregate macht sich als Zunahme der Transmission bemerkbar und ist dann so meßbar (9). Mit dieser Methode sind nur die induzierten Aggregationen darstellbar, nicht aber die "spontane" Thrombozytenaggregation.

Mit dem 1963 von Breddin entwickelten Plättchenaggregationstest (PAT I) kann dagegen die Aggregationsneigung im plättchenreichen Plasma (PRP) beurteilt werden. Plättchenreiches Citratplasma wird bei 37° C in silikonisierten Glaskölbchen rotiert. Anschließend werden Giemsa-gefärbte Präparate hergestellt und das Ausmaß der Aggregation im Mikroskop nach den Stufen 1 - 5 beurteilt. Als Nachteil sieht man an, daß nur der Endpunkt der Aggregation nach 10 Minuten Rotation beurteilt werden kann. Zudem ist zumindest in Grenzbereichen die Auswertung etwas subjektiv (12).

Zur fortlaufenden photometrischen Registrierung der Aggregation wandelte Jäger (1973) das PAT I - Verfahren ab: Aus einem bei 37° C rotierenden Kölbchen wird kontinuierlich PRP in eine Durchflußküvette gesaugt, die sich im Strahlengang eines Photometers befindet (PAT II). Mit zunehmender Aggregation läßt sich eine Verstärkung der Licht-

transmission registrieren. Nachteile bei diesem Verfahren sind die große benötigte Plasmamenge von 3 - 4 ml, die Zeitdifferenz zwischen der Aggregation im Meßkölbchen und der registrierten Transmissionsänderung in der Durchflußküvette, die fortlaufende Abnahme der Plasmamenge während der Messung und der große apparative Aufwand (12, 47).

Zur Eliminierung dieser Nachteile wurde von Breddin und Mitarbeitern der bei unseren Untersuchungen verwendete PAT III entwickelt (11, 12) (Abb. 3). In einer scheibenförmigen, strahlendurchlässigen Multiküvette rotieren im Strahlengang eines Photometers bei 37° C 0,6 ml plättchenreiches Citratplasma. Die Küvette besteht aus einer Trommel aus PVC und zwei Deckscheiben aus Acrylglas. Sie kann mehrmals verwendet werden. Induzierende Substanzen werden hierbei nicht zugeführt. Bei der Rotation auftretende Trübungs- bzw. Extinktionsänderungen, welche durch die "spontane" Thrombozytenaggregation verursacht werden, werden mit einem angeschlossenen Schreiber fortlaufend registriert. Je mehr die optische Dichte abnimmt, desto stärker ist der aufgezeichnete Kurvenabfall. Bei Ausbleiben der pathologischen Thrombozytenaggregation wird lediglich eine gerade Linie registriert (Abb. 4).
Bei Rotation des plättchenreichen Plasmas haben Messungen einen pH-Anstieg ergeben. Bewirkt wird der Anstieg durch Austritt von CO_2 bei Luftkontakt. Nach Breddin und Mitarbeitern ist dieser Vorgang eine entscheidende Voraussetzung für die "spontane" Aggregation, jedoch nicht deren Ursache (12). Dieser pH-Anstieg tritt im gleichen Ausmaß sowohl im aggregierenden als auch im nicht aggregierenden Plasma auf. Wird dieser pH-Anstieg verhindert, (z. B. durch Überschichten des Plasmas mit CO_2-Gas), so erfolgt keine Aggregation.

Zusätzlich zur spontanen Plättchenaggregation haben wir bei allen Tumorpatienten die induzierte Aggregation bestimmt, um die Einnahme

einer aggregationshemmenden Substanz auszuschließen; denn bei der Medikamentenanamnese ergaben sich z. T. erhebliche Schwierigkeiten, sobald die Verabreichung von aggregationshemmenden Substanzen, z. B. von Novalnat, nicht regelmäßig schriftlich festgehalten wurde, und die Patienten aufgrund der Tumorkachexie oder der indizierten Opiateinnahme nicht mehr zuverlässig befragt werden konnten.
In dem verwendeten Braun-Universalaggregometer ist die Messung der Aggregation nach Zugabe von ADP, Kollagen und Adrenalin u. a. möglich. Im Gegensatz zur spontanen Aggregation steigt hier der Plasma-pH nicht an, da Röhrchen verwendet werden, in denen die Grenzschicht Plasma-Luft nur klein ist (12). Mit der induzierten Aggregation kann nur eine verminderte Aggregationsneigung bestimmt werden (Abb. 5). Bei Einnahme des Thrombozytenaggregationshemmers Acetylsalicylsäure z. B. zeigen sowohl die durch Kollagen, ADP als auch die durch Adrenalin induzierten Kurven starke Deformierungen. Dagegen normalisiert sich eine vorher stark pathologische Spontanaggregationskurve (53).
Der PAT III nach Breddin ist eine im Klinikum Charlottenburg (Hämatologisches Labor) eingeführte Routinemethode. Entsprechende Normalwerte lagen vor und stimmten mit denen von Breddin überein. Die Methode wurde bereits für mehrere Dissertationen aus dem angiologischen Bereich angewandt.

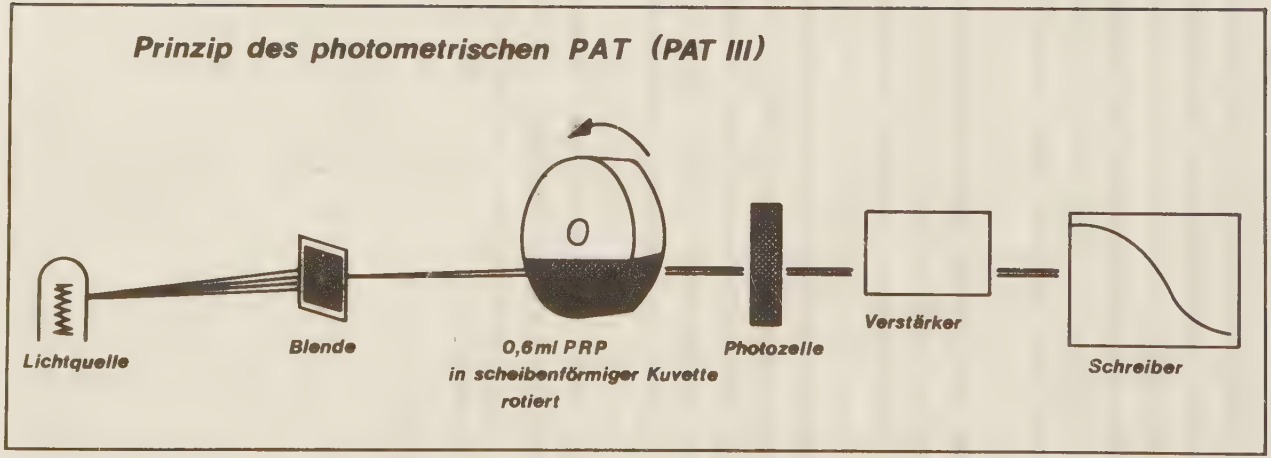


Abb. 3: Schema des von Breddin entwickelten photometrischen Plättchenaggregationstests (PAT III) nach Krzywanek (53)

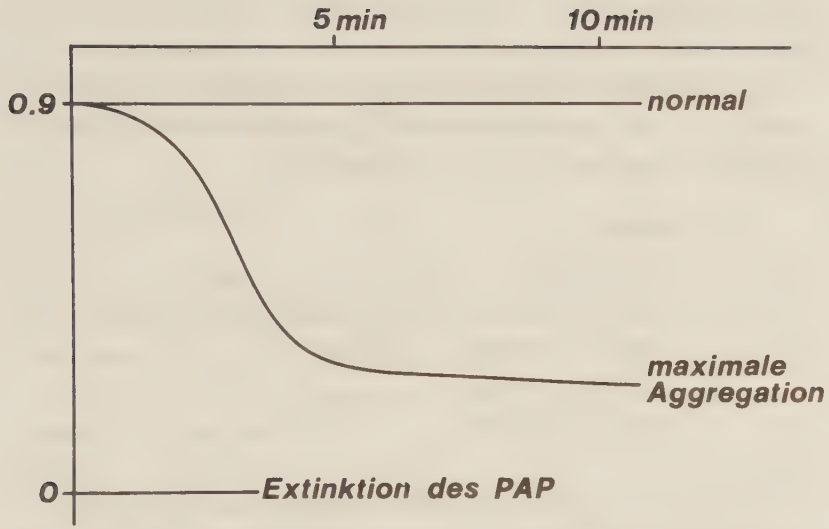


Abb. 4 : Beispiel einer normalen und einer pathologischen Thrombozytenaggregationskurve

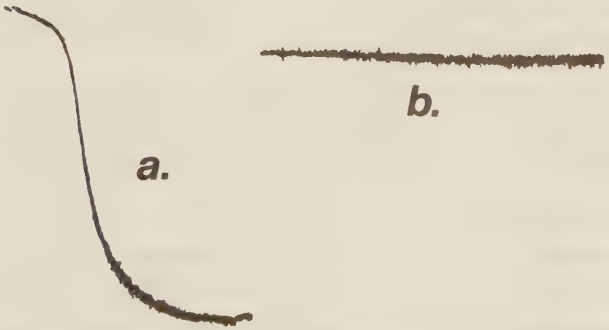


Abb. 5: Normaler und pathologischer Kurvenverlauf bei Kollagen-induzierter Aggregation

2.2. Patientengut

Die Untersuchung der Thrombozytenaggregation wurde bei 102 Karzinompatienten mit paraneoplastischer Thrombozytose bei folgenden histologisch gesicherten Tumoren durchgeführt:

- Mamma-Ca
- Bronchial-Ca
- gastrointestinales Ca (Oesophagus, Magen, Darm)
- Uterus- / Ovarial- / Portio-Ca
- Prostata- / Hoden-Ca
- Nieren- / Blasen-Ca

Mit einbezogen in die Untersuchungen wurden neben Patienten aus unserer Klinik auch Patienten des Augusta-Viktoria-Krankenhauses und des Klinikum Steglitz:

	Station	Anz. d. Pat.
1. Klinikum Charlottenburg:		
- Hämatologie / Onkologie	5	7
- Urologie	1, 2	24
- Radiologie	21	5
- Frauenklinik		19
2. Klinikum Steglitz:		
- Isolierstation	067	5
- Pulmonologie	010	4
- Radiologie	016	21
3. Augusta-Viktoria-Krankenhaus:		
- Radiologie	8	17

Die Befunde wurden zwischen November 1980 und August 1981 erhoben. Es wurden keine klinischen Verlaufsbeobachtungen gemacht, sondern in-vitro Bestimmungen zu dem Zeitpunkt durchgeführt, in dem eine Thrombozytose vorlag.

2.3. Kontrollgruppe

Für die Einbeziehung einer Kontrollgruppe war es von entscheidender Bedeutung, altersentsprechende Kontrollkollektive miteinander zu vergleichen. Breddin untersuchte mit dem Plättchenaggregationstest III die spontane Thrombozytenaggregation bei 146 gesunden Versuchspersonen im Alter von 10 bis 59 Jahren (11, 53). Da hier eine Unterteilung in Altersgruppen vorgenommen wurde und die gleichen Testbedingungen vorlagen, konnten wir diese Vergleichsgruppe übernehmen. Ebenso konnten wir für die Gruppe der über 60jährigen ein von Höffner mit dem PAT III untersuchtes Kollektiv von 16 Patienten übernehmen (45).

2.4. Ausschlußkriterien

In die Studie wurden solche Patienten nicht aufgenommen, die während der letzten 10 Tage vor der Untersuchung Medikamente mit aggregationshemmender Wirkung eingenommen hatten (Tab. 1). Bei 18 von zunächst 120 Patienten fanden wir bei allen induzierten Aggregationskurven mit ADP, Kollagen und Adrenalin starke Deformierungen. Retrospektiv wurde daraufhin nochmals eine eingehende Medikamentenanamnese erhoben, besonders hinsichtlich der Einnahme von aggregationshemmenden Substanzen. Dabei erwies sich, daß diese 18 Patienten Aggregationshemmer eingenommen hatten. Sie mußten deshalb von der Untersuchung ausgeschlossen werden. Somit blieben uns letztlich für die Auswertung 102 Patienten (Abb. 6).

Medikament	Autor (Jahr und Quellenangabe)
Acetylsalicylsäure	Walter, Weber (1976) (105) Schricker et al. (1977) (90) Scharrer (1976) (85) Breddin et al. (1978) (14)
Phenylbutazon	Walter, Weber (1976) (105)
Sulfinpyrazon	Weiss (1975) (109) Walter, Weber (1976) (105) Zeckert (1976) (118)
Dipyridamol	Jacoby, Dumke (1976) (46) Wu et al. (1976) (115) Zeckert (1976) (118)
Bencyclan	Jäger, Breddin et al. (1975) (48)
Dextran	Walter, Weber (1976) (105) Zeckert (1976) (118)
Indometacin	Zeckert (1976) (118)
Noramidopyrinmethansulfonat (Novalgin^{R})	Schneider (1978) (88)
Pentoxifyllin (Trental^{R})	Gastpar et al. (1978) (29)
Propanolol	Frishman et al. (1974) (25) Weksler et al. (1977) (110)
Hydralazin	Burns, T.S. (1979) (15)
Calciumdobesilat (Dexium^{R})	Höffner, J. (1980) (45)

Tab. 1: Substanzen mit aggregationshemmenden Eigenschaften, zitiert und erweitert nach Höffner (45)

Weiterhin wurden von der Studie Patienten ausgeschlossen, die mit Östrogenen behandelt worden waren. Diese Hormone verändern die Thrombozytenfunktion im Sinne einer erhöhten Aggregation (21, 80). Außerdem wurden keine Patienten während einer Zytostatika-Therapie in die Untersuchung mit einbezogen. Dieses Problem tauchte jedoch

selten auf, da die Thrombozytenzahl im Laufe dieser Therapie meist gesenkt wird. Ein weiteres Ausschlußkriterium war für uns die Diagnose Diabetes mellitus, da diese Krankheit zu einer pathologisch gesteigerten spontanen Plättchenaggregation führt (11, 84). Veränderungen des Thrombozytenaggregationsverhaltens bei Einnahme von Opiaten sind in der Literatur nicht beschrieben. Daher konnte dieser Gesichtspunkt bei der Auswahl der Tumorpatienten mit paraneoplastischer Thrombozytose unberücksichtigt bleiben.

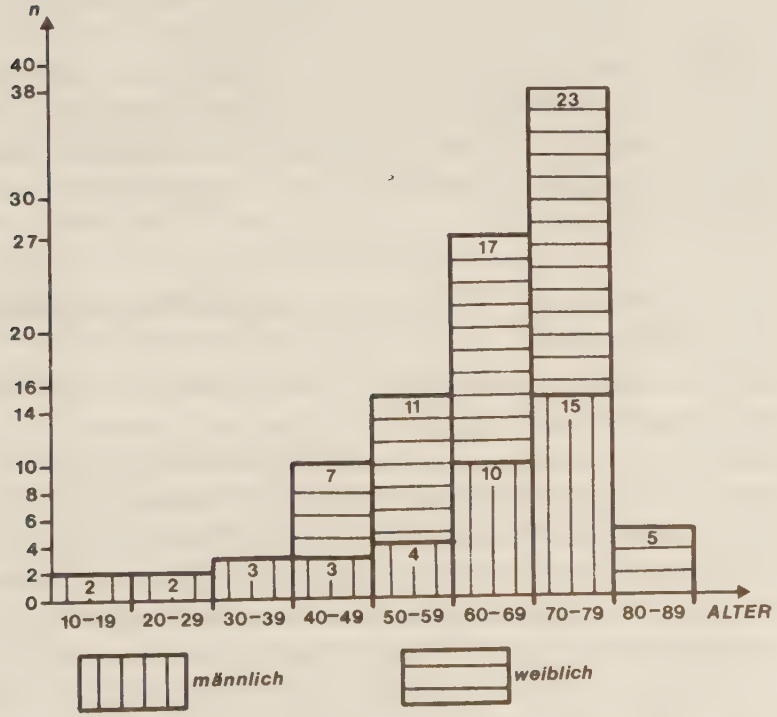


Abb. 6: Lebensalter, Anzahl und Geschlecht der 102 Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose

2.5. Technik des PAT III

2.5.1. Blutentnahme

Die Blutabnahmen wurden mit jeweils 3 Sarstedt Gerinnungsmonovetten durchgeführt. Diese enthalten in einer 10 ml-Monovette 1 ml 0,11 Mol/l Trinatriumcitrat-Lösung. Zur Entnahme wurden nur großkalibrige Einmalkanülen verwendet. Wir punktierten die Venen mit Sterikan^{R} Kanülen der Größe 0,90 x 38 mm und achteten auf einen kunstgerechten Einstich, da die Beimischung von Gewebsbestandteilen die Untersuchungen beeinträchtigen könnte. Schaumbildung und zu langes Armstauen wurden vermieden. Nach Abnahme der 3 Citrat-Monovetten wurde für die Thrombozytenzählung im peripheren Blut noch eine 4 ml EDTA-Monovette gefüllt. Alle Proben wurden nach rascher Entnahme sofort vorsichtig durchmischt und in einem Ständer senkrecht transportiert, da ein zu langer Kontakt zwischen Erythrozyten und Thrombozyten die Aggregation beeinflußt (111). Alle Abnahmen erfolgten bei nüchternen Patienten.

2.5.2. Herstellung von plättchenreichem und plättchenarmem Plasma (PRP und PAP)

Zur Gewinnung von plättchenreichem Plasma wurden eine Stunde nach Blutabnahme 2 Citratmonovetten 5 - 6 min bei 100 g zentrifugiert. Der Überstand wurde als plättchenreiches Plasma in ein neues Kunststoffröhrchen pipettiert. Die dritte Citratmonovette wurde zur Herstellung von plättchenarmem Plasma 30 min bei 2900 g zentrifugiert und der Überstand dann als PAP in ein Kunststoffröhrchen pipettiert. Mit der Bestimmung der Extinktionsdifferenz zwischen PRP und PAP kann man eine Lipämie feststellen. Beim nicht lipämischen Plasma ist die Extinktion des PRP etwa proportional zum Thrombozytengehalt des PRP. Im lipämischen Plasma wird die Trübung überwiegend vom Lipämiegehalt bestimmt. Eine Aggregation kann dann nicht mehr aufgezeichnet werden. Zur Einbeziehung der Proben in die Studie wurde eine Mindest-

extinktionsdifferenz von 0,900 festgelegt (12). Mit der Festlegung der PAP-Marke kann zudem das Ausmaß der Aggregation besser dargestellt werden.

2.5.3. Thrombozytenzählung

Es wurden bei jedem Patienten die Thrombozyten im EDTA-Blut und im PRP bestimmt. Die Zählung im EDTA-Blut wurde zur Kontrolle vorgenommen, um zu gewährleisten, daß nur Patienten mit Thrombozytenzahlen von mehr als 300.000/mm^3 erfaßt wurden. Zwei Leukozytenpipetten wurden bis zur Marke 0,5 mit EDTA-Blut bzw. PRP und anschließend mit einer 3 %igen Procainhydrochloridlösung bis zur Marke 11 aufgezogen. Mit dieser Lösung wird eine Hämolyse der noch vorhandenen Erythrozyten bewirkt und eine Aggregation der Thrombozyten verhindert. Nach zehnminütiger Durchmischung der Pipetten auf einem "elektrischen Rüttler" wurden 2 Schillingzählkammern beschichtet, die dann für 15 min in eine Feuchtkammer gestellt wurden, um das Austrocknen des Plasmas zu verhindern. Nach Ablauf dieser Zeit erfolgte die Zählung unter dem Mikroskop bei 40facher Vergrößerung. Im plättchenarmem Plasma (PAP) befinden sich nach wiederholter Zählung bei der angegebenen Zentrifugiergeschwindigkeit etwa 15.000 - 20.000 Thrombozyten pro mm^3.

2.5.4. Verwendete Apparatur

Die Auswertung erfolgte im Servogor S-Potentiometerschreiber RE 543 der Firma Metrawat mit Logarithmierer, der die Extinktionslösung bei einer eingestellten Papiergeschwindigkeit von 1 cm/min linear aufzeichnet. Hieran ist ein Eppendorf-Analog-Photometer (1101 M) angeschlossen, auf dem ein Braun-Universalaggregometer montiert ist (Prinzip siehe Abb. 3). Für die Aufzeichnung der induzierten Aggregation wurde an Stelle der Scheibenküvette ein durchsichtiges Kunststoffröhrchen verwendet. Die Durchmischung des Inhalts erfolgt mit Hilfe eines Rührmagneten (800 U/min).

2.5.5. Durchführung der Messungen

Spontane Thrombozytenaggregation im PRP :

Zunächst erfolgte der Abgleich des Photometers auf eine Extinktion gleich null im offenen Strahlengang bzw. auf eine Extinktion gleich unendlich bei geschlossenem Strahlengang ohne Küvette. Dann wurden in eine Küvette 0,6 ml PRP pipettiert und diese in die vorgewärmte Rotationstrommel des Aggregometers eingesetzt. Nach Notierung der Ausgangsextinktion wurde das Photometer auf eine Extinktion von 0,9 eingestellt, der Rotationsmotor und Kompensationsschreiber eingeschaltet und das Aggregationsverhalten für 10 min aufgezeichnet.

Spontane Thrombozytenaggregation im Gemisch aus PRP und PAP:

Mit der Herstellung dieser Verdünnung sollte geklärt werden, ob das auf einen Normalwert verdünnte PRP das gleiche Aggregationsverhalten hat, wie das ursprünglich gewonnene PRP. Zugleich läßt sich hiermit feststellen, ob eventuell nur die Thrombozytenvermehrung für sich allein betrachtet eine pathologisch gesteigerte Aggregationskurve auszulösen vermag. Bei einem Normalspender mit 230.000 Thrombozyten/mm^3 im EDTA-Blut liegt die Thrombozytenzahl im PRP etwa zwischen 390.000 und 450.000/mm^3, also etwa dem 1,6 fachen bis dem zweifachen des EDTA-Wertes. So wurde dann das PRP entsprechend der Thrombozytenzahl mit dem PAP des gleichen Patienten, welches immer eine konstante Thrombozytenzahl von 15.000 - 20.000 enthielt, auf diesen Wert durch Pipettieren in ein Kunststoffröhrchen und vorsichtiges Mischen verdünnt. Die Durchführung der Messung erfolgte dann genauso wie oben beschrieben. Bei diesen beiden Messungen der spontanen Thrombozytenaggregationskurven wurde streng darauf geachtet, daß die Extinktionsdifferenz zwischen PAP und PRP mindestens 0,9 betrug.

Induzierte Aggregation im Gemisch aus PRP und PAP:

Die induzierte Aggregation wurde als Kontrollmessung durchgeführt, um die Einnahme von thrombozytenaggregationshemmenden Substanzen festzustellen oder auszuschließen. Bei pathologischem Ausfall des PAT III im PRP und im Gemisch war diese Kontrolle nicht notwendig. In den anderen Fällen wurde sie wie folgt durchgeführt: Anstelle der Küvette wurde ein Kunststoffröhrchen mit 1 ml PRP des Gemisches gefüllt, der Rührmagnet hinzugegeben und die Ausgangsextinktion abgelesen. Mit einer Pipette wurden jeweils 10 µl frisch bereiteter Kollagen-, ADP- bzw. Adrenalinlösung mit jeweils 2 Verdünnungsstufen eingegeben. Die Konzentrationen betrugen bei Kollagen 1 µg/ml bzw. 2 µg/ml, bei ADP 10^{-6} M bzw. 5×10^{-6} M und bei Adrenalin 5×10^{-6} M bzw. $2{,}5 \times 10^{-6}$ M. Dann wurden vor Zugabe der aggregationsauslösenden Substanzen der Magnetrührer und der Kompensationsschreiber eingeschaltet und der Meßvorgang jeweils 5 min lang registriert.

2.5.6. Auswertung der Aggregationskurven

Spontane Thrombozytenaggregation:

Zur Beurteilung der Aggregationskurven werden die Winkel Alpha 1, Alpha 2 und die Reaktionszeit Tr bestimmt (Abb. 7).

Winkel Alpha 1:

Dieser Winkel wird gebildet zwischen der horizontalen Zeitachse und der Tangente am flach verlaufenden Anfangsteil der Kurve. Dieser Teil der Kurve stellt die primäre Aggregation dar.

Winkel Alpha 2:

Dieser Winkel liegt zwischen der horizontalen Zeitachse und der Tangente an dem steilen Kurventeil, welcher ein Maß für die maximale Aggregationsgeschwindigkeit darstellt. Bei Ausbleiben einer spontanen Aggregation verläuft die Kurve als Gerade. Der Winkel Alpha 2 fehl-

und es wird lediglich der Winkel Alpha 1 registriert.

Reaktionszeit Tr:

Die Reaktionszeit Tr ist die Zeit in Minuten vom Start der Rotation bis zum Beginn der maximalen Aggregation am Schnittpunkt der Tangente von Winkel Alpha 1 und Alpha 2.

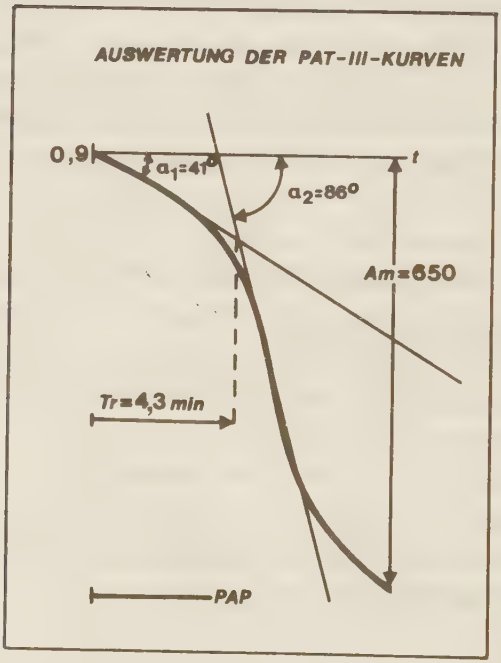


Abb. 7: Schema der Auswertung der PAT III-Kurven

Für die Beurteilung unserer Kurven wurden die von Breddin empfohlenen Werte übernommen (11). Die Registrierdauer beträgt demnach 10 min. Bei den von Breddin durchgeführten Untersuchungen mit dem PAT III läuft der Kompensationsschreiber im 10 mV-Bereich und eine mäßig gesteigerte Aggregation entspricht einem Winkel Alpha 2 zwischen 40° und 60°, eine stark gesteigerte Aggregation einem Winkel Alpha 2 größer als 60°.
Um immer eine Darstellung der PAP-Marke zu gewährleisten, registrierten wir die Kurven im 20 mV-Bereich. Zur Beurteilung der Kurven war deshalb folgende Winkelumrechnung notwendig:

Für die mäßig gesteigerte Aggregation:

$$\text{tg } 40^{\circ} \text{ (Winkel Breddin)} = 2 \text{ tg}\alpha_2$$

$$\text{tg}\alpha_2 = \frac{\text{tg } 40^{\circ}}{2}$$

$$\alpha_2 = 22{,}8^{\circ}$$

$$\alpha_2 \approx 23^{\circ}$$

Für die stark gesteigerte Aggregation:

$$\text{tg } 60^{\circ} \text{ (Winkel Breddin)} = 2 \text{ tg}\alpha_2$$

$$\text{tg}\alpha_2 = \frac{\text{tg } 60^{\circ}}{2}$$

$$\alpha_2 = 40{,}89^{\circ}$$

$$\alpha_2 \approx 41^{\circ}$$

Daraus ergibt sich folgende Einteilung:

- keine spontane Aggregation: Tr größer 10 min, Ausbleiben des Winkels Alpha 2, Alpha 2 kleiner als 23°, (keine SPA)
- mäßige spontane Aggregation: Tr kleiner 10 min, Winkel Alpha 2 liegt zwischen 23° und 41° (mäßige SPA)

- starke spontane Aggregation: Tr kleiner 10 min, Winkel Alpha 2 größer als 41° (starke SPA)

Induzierte Thrombozytenaggregation

Als Beurteilungskriterium für die induzierte Aggregation galt das Ausmaß der Maximalamplitude. Diese entspricht der maximalen Extinktionsänderung nach Zugabe der induzierenden Substanzen. Weiterhin wurde der 2. Aggregationswelle bei der ADP- und Adrenalin-induzierten Aggregation Beachtung geschenkt. Diese 2. Welle zeigt nach Einnahme eines Aggregationshemmers oder bei einer Thrombopathie neben einer Reduzierung der Maximalamplitude - besonders bei Kollagen - eine mehr oder minder starke Desaggregation.

2.5.7. Fehlerquellen und Störfaktoren bei Untersuchungen mit dem PAT III

Zeitabhängigkeit: Damit reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden, empfiehlt Breddin, daß das PRP zwischen einer und drei Stunden nach der Blutentnahme gewonnen wird. Die Verarbeitung des Plasmas soll möglichst auch in diesem Zeitraum vorgenommen werden, jedoch nicht später als 5 Stunden nach der Blutentnahme. In diesem Zeitraum bleibt das Aggregationsverhalten des gleichen Plasmas relativ konstant. 5 Stunden nach Blutentnahme nimmt es dann langsam ab, d.h. der Winkel Alpha 2 wird kleiner (11, 12, 13).

Lipämie: Ein durch Fettgehalt getrübtes Plasma führt zu fehlenden oder stark deformierten Aggregationskurven, da sich während der Aggregation die optische Dichte nur gering ändert. Das heißt, es kann trotz fehlender Trübungsänderung eine spontane Thrombozytenaggregation ablaufen, die sich nicht in einer Extinktionsänderung bemerkbar macht, da die Plasmagesamttrübung in einer stark lipämischen Probe überwiegend vom Fettgehalt und nicht vom Thrombozytengehalt bestimmt wird. Um diesen Fehler auszuschließen, wurde bei jeder Probe die PAP-Marke bestimmt und eine Mindestextinktionsdifferenz von 0,9 zwischen

PRP bzw. Gemisch und PAP gefordert. Zusätzlich konnte bei Ausbleiben oder starker Deformierung der induzierten Aggregationskurven unter Berücksichtigung der PAP-Marke auf eine Lipämie geschlossen werden.

Erythrozytenbeimengungen: Die Anwesenheit von Erythrozyten hat eine ähnliche Wirkung wie die lipämische Trübung. Enthält das PRP mehr als 5.000 Erythrozyten/mm^3, so ist das Plasma schon leicht rötlich gefärbt und der Winkel Alpha 2 wird kleiner. Bei 30.000 Erythrozyten im PRP kann keine Aggregation mehr registriert werden, da die optische Dichte nur noch von dem Erythrozytengehalt bestimmt wird (11). Hämolytische Proben oder Proben mit Erythrozytenbeimengungen wurden deshalb nicht mit in die Untersuchungen einbezogen.

Thrombozytenzahl: Die Plättchenzahl im PRP muß bei Untersuchungen mit dem PAT III mindestens 200.000/mm^3 betragen, da sonst ein zu geringes Maß an Aggregation registriert wird.

Bei unseren Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose lagen jedoch schon die EDTA-Werte immer über 300.000/mm^3, und dementsprechend höher waren die Thrombozytenzahlen im PRP. Für die einzelnen Tumorgruppen ergaben sich hinsichtlich der Thrombozytenzahlen folgende Mittelwerte:

Tumorgruppe	Anzahl der Patienten	Thrombocytenzahl im EDTA-Blut, $\bar{x}$	Thrombocytenzahl im PRP, $\bar{x}$
1. Mamma-Ca	16	383.000	615.000
2. Bronchial-Ca	18	466.000	740.000
3. gastroint.-Ca	16	391.000	612.000
4. Uterus-, Ovar-, Portio-Ca	17	393.000	691.000
5. Prostata-, Hoden-Ca	18	424.000	717.000
6. Nieren-, Blasen-Ca	17	370.000	606.000

Tab. 2: Durchschnittswerte der Thrombozytenzahlen der einzelnen Tumorgruppen im EDTA-Blut und im PRP

2.6. Statistik

Definitionen

Nullhypothese H_0:
Es besteht kein Unterschied in der spontanen Thrombozytenaggregation (SPA) zwischen der Tumorgruppe und der Kontrollgruppe.

Alternativhypothese H_A:
Es besteht ein Unterschied in der spontanen Thrombozytenaggregation (SPA) zwischen der Tumorgruppe und der Kontrollgruppe.

Nach Bauer und Walter erfüllen die bezüglich starker und mäßiger SPA und Alter eingeteilten Stichprobenergebnisse die Voraussetzung für den stetigen χ^2-Test (2, 104). Im allgemeinen wird der Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % bzw. 5 % durchgeführt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist die Wahrscheinlichkeit dafür, sich für die Alternativhypothese zu entscheiden, obwohl die Nullhypothese wahr ist. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % bzw. 1 % gilt:
Liegt der χ^2-Wert unter 3,84 bzw. 6,64, so kann die Nullhypothese nicht widerlegt werden, d.h. man kann nicht sagen, daß ein Unterschied zwischen Tumorgruppe und Kontrollgruppe besteht. Ist der χ^2-Wert größer oder gleich 3,84 bzw. 6,64, so ist die Nullhypothese widerlegt. Damit kann man sagen, daß ein Unterschied zwischen Tumorgruppe und Kontrollgruppe besteht.
Bei der Einteilung der Tumorgruppen bzw. Kontrollgruppen in Patienten mit keiner, mäßiger und starker SPA erhält man für χ^2 2 Werte:

$\chi^2 a \triangleq \chi^2$-Wert bei Einteilung der Tumor- bzw. Kontrollgruppe mit dem Merkmal keine SPA ($\alpha_2 < 23^\circ$) und mit dem Merkmal $\alpha_2 \geq 23$

$\chi^2 b \triangleq \chi^2$-Wert bei Einteilung der Tumor- bzw. Kontrollgruppe mit dem Merkmal $\alpha_2 < 41^\circ$ und $\alpha_2 \geq 41^\circ$ (starke SPA)

3. Ergebnisse

3.1. Thrombozytenaggregation in den Tumorgruppen (Tab. 3 und 4)

Bemerkenswert ist, daß bei allen Patienten mit Bronchialkarzinom und mit einem Karzinom des Gastrointestinaltraktes die spontane Thrombozytenaggregation pathologisch ausfällt; beim Bronchialkarzinom findet sich sogar bei allen Patienten eine starke spontane Plättchenaggregation (Alpha 2 größer als 41^{o}) (Tab. 3).
Bei allen Tumorgruppen mit Ausnahme der Patienten mit Nieren- und Blasenkarzinom tritt der pathologische Ausfall der Aggregationskurven im Gemisch aus PAP und PRP weniger häufig auf.
In der Nieren-/Blasenkarzinom-Gruppe zeigen sich im PRP und im Gemisch aus PAP und PRP eine gleich häufige Anzahl pathologischer Aggregationskurven, wobei sich allerdings im Gemisch im Gegensatz zum PRP bei 2 Patienten eine mäßige spontane Plättchenaggregation (Alpha 2 = 23^{o} - 41^{o}) findet.

Tu-Gruppen	Anzahl n=102	normal	mäßige SPA	starke SPA	%-patholog. d.h. $\alpha_2 \geq 23^{o}$
1. Mamma-Ca	16	2	2	12	88
2. Bronchial-Ca	18	0	0	18	100
3. gastroin-test.-Ca	16	0	5	11	100
4. Uterus, Portio Ovarial-Ca	17	3	2	12	82
5. Prostata, Hoden-Ca	18	3	0	15	83
6. Nieren, Blasen-Ca	17	4	0	13	76

Tab. 3 : Thrombozytenaggregationsverhalten im PRP, unterteilt in Tumorgruppen, ohne Altersberücksichtigung

Tu-Gruppen	Anzahl n=102	normal	mäßige SPA	starke SPA	%-pathолog. d.h. $\alpha_2 \geq 23^o$
1. Mamma-Ca	16	5	5	6	69
2. Bronchial-Ca	18	2	2	14	89
3. gastroin-test.-Ca	16	4	3	9	75
4. Uterus, Portio Ovarial-Ca	17	7	4	6	59
5. Prostata, Hoden-Ca	18	5	1	12	72
6. Nieren, Blasen-Ca	17	4	2	11	76

Tab. 4 : Thrombozytenaggregationsverhalten im Gemisch aus PRP und PAP, unterteilt in Tumorgruppen, ohne Altersberücksichtigung

3.2. Thrombozytenaggregation im PRP

3.2.1. Darstellung des Aggregationsverhaltens ohne Altersberücksichtigung

Für die statistische Auswertung war in diesem Fall eine Zusammenlegung der oben beschriebenen Kontrollgruppen von Breddin und Höffner erforderlich (Tab. 5, Abb. 8).

Bei Tumorpatienten mit paraneoplastischer Thrombozytose findet sich demnach eine starke spontane Plättchenaggregation, etwa viermal häufiger als in der Kontrollgruppe. Dagegen wird das Ausbleiben der spontanen Plättchenaggregation in der Kontrollgruppe mit 61,7 % etwa sechsmal häufiger beobachtet als in der Tumorgruppe mit 11,8 %. Eine mäßig gesteigerte Thrombozytenaggregation kommt mit 17,3 % in der Kontrollgruppe annähernd doppelt so häufig vor wie in der Tumorgruppe mit 8,8 %.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Tumorpatienten mit paraneoplastischer Thrombozytose eine gegenüber dem Kontrollkollektiv gesteigerte Thrombozytenaggregationstendenz aufweisen, wenn man das Alter nicht berücksichtigt.

Im statistischen Vergleich mit dem stetigen χ^2-Test liegt der Wert von χ^2_a mit 63,96 über der bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % gefundenen Grenze von 6,64.

Es besteht damit ein statistischer Unterschied im Aggregationsverhalten zwischen Tumorgruppe und Kontrollgruppe. Das gleiche gilt für χ^2_b mit einem Wert von 86,89.

	keine SPA	mäßige SPA	starke SPA	χ^2_a	χ^2_b
Tumorgruppe n=102	12 (11,8%)	9 (8,8%)	81 (79,4%)	63,96	86,89
Kontrollgruppe Breddin+Höffner n=146+16=162	100 (61,7%)	28 (17,3%)	34 (21,0%)		

Tab. 5 : Aggregationsverhalten in der Tumorgruppe und in den Kontrollgruppen ohne Altersberücksichtigung (in Absolutzahlen und in Prozentzahlen) im PRP

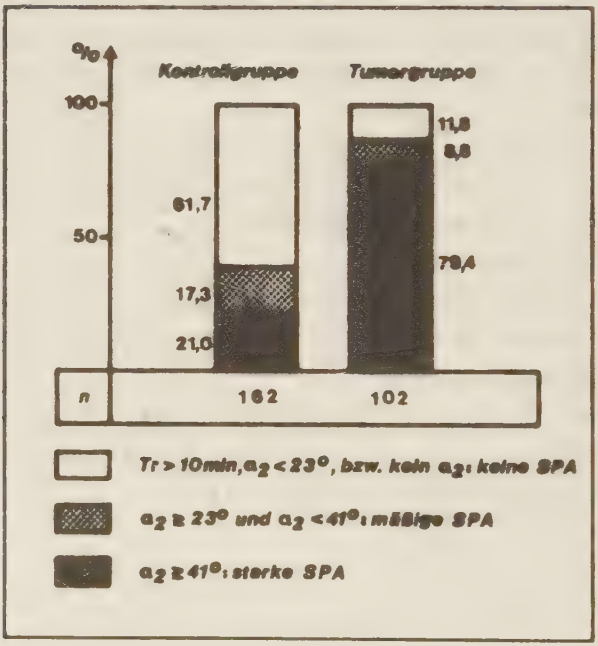


Abb. 8 : Häufigkeit der gesteigerten Plättchenaggregation im PAT III ohne Altersberücksichtigung im PRP

3. 2. 2. Darstellung des Aggregationsverhaltens in den einzelnen Tumorgruppen und in den Kontrollgruppen

	Vgl.-Gruppen	keine SPA	mäßige SPA	starke SPA	χ^2_a	χ^2_b
1.	Mamma-Ca n=16	2	2	12	14,42	22,17
	Kontrollgruppe n=162	100	28	34		
2.	Bronchial-Ca n=18	0	0	18	25,00	49,23
	Kontrollgruppe n=162	100	28	34		
3.	gastrointest.-Ca n=16	0	5	11	22,54	17,59
	Kontrollgruppe n=162	100	28	34		
4.	Uterus-, Ovar-, Portio-Ca n=17	3	2	12	12,24	19,82
	Kontrollgruppe n=162	100	28	34		
5.	Prostata, Hoden-Ca n=18	3	0	15	13,44	31,78
	Kontrollgruppe n=162	100	28	34		
6.	Nieren-, Blasen-Ca n=17	4	0	13	9,22	24,46
	Kontrollgruppe n=162	100	28	34		

Tab. 6 : Aggregationsverhalten in den einzelnen Tumorgruppen im PRP und in den Kontrollgruppen von Breddin und Höffner ohne Altersberücksichtigung (in Absolutzahlen)

Die statistische Auswertung ergibt in jeder einzelnen Tumorgruppe in der Aggregationstendenz einen Unterschied zur Kontrollgruppe. Sowohl die Werte für χ^2_a als auch für χ^2_b liegen jeweils über der bei einer Irrtumswahrschinlichkeit von 1 % gefundenen Grenze von 6,64 (Tab. 6).

3.2.3. Darstellung des Aggregationsverhaltens mit Altersberücksichtigung

Breddin und Mitarbeiter fanden bei Untersuchungen mit dem PAT III mit zunehmendem Alter häufiger pathologische Thrombozytenaggregationskurven (11, 53). Um die Altersabhängigkeit des PAT III auszuschließen, wurden unsere Tumorpatienten den altersentsprechenden Kontrollgruppen zugeordnet (Tab. 7, Abb. 9 und 10).
Hieraus geht hervor, daß in den Kontrollgruppen mit steigendem Alter zunehmend häufiger pathologische Aggregationskurven gefunden werden. Der statistische Vergleich der Kontrollgruppen mit den Karzinomgruppen ergibt für χ^2_b einen höheren Wert als für χ^2_a, denn das χ^2_b liegt in allen Vergleichsgruppen mit allen Werten über der Grenze von 6,64 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %. Damit zeigen alle Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose ein statistisch häufigeres Auftreten einer starken spontanen Thrombozytenaggregation ($\alpha_2 \geq 41^{\circ}$). Für χ^2_a ergibt sich folgendes Ergebnis:
In der Altersgruppe der 10 - 29jährigen liegt das χ^2 mit 4,54 zwischen 3,84 für eine Vertrauensgrenze von 5 % und 6,64 für eine Vertrauensgrenze von 1 %. Für die Gruppe der 40 - 49jährigen bzw. 50 - 59jährigen liegen χ^2_a und χ^2_b über 6,64. Bei diesen Gruppen kann man also bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % die Nullhypothese widerlegen, d.h. es besteht ein Unterschied zwischen Tumorpatienten und der Kontrollgruppe. In der Gruppe der 30 - 39jährigen und in der Gruppe der über 60jährigen Karzinompatienten kann man für χ^2_a keinen Unterschied in der Thrombozytenaggregation feststellen, da der χ^2-Wert

kleiner als 3,84 ist.

Alter	Vgl.-Gruppen	keine SPA	mäßige SPA	starke SPA	χ^2_a	χ^2_b
10-29	Tumorgruppe n=4	1	0	3	4,54	11,81
	Kontrollgruppe n=41	31	6	4		
30-39	Tumorgruppe n=3	1	0	2	2,07	6,79
	Kontrollgruppe n=37	27	6	4		
40-49	Tumorgruppe n=10	1	0	9	7,32	12,49
	Kontrollgruppe n=36	21	5	10		
50-59	Tumorgruppe n=15	2	2	11	8,75	8,53
	Kontrollgruppe n=32	19	4	9		
≥60	Tumorgruppe n=70	7	7	56	0,09	8,73
	Kontrollgruppe n=16	2	7	7		

Tab. 7 : Aggregationsverhalten in der Tumorgruppe und in den entsprechenden Kontrollgruppen mit Altersberücksichtigung (in Absolutzahlen) im PRP

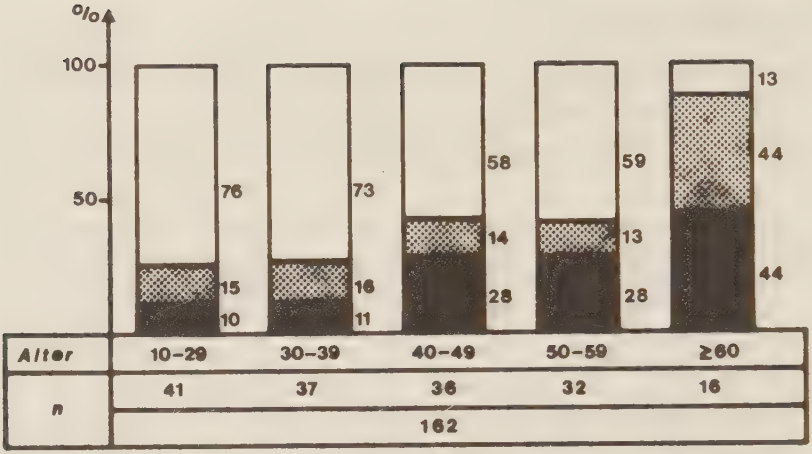


Abb. 9 : Häufigkeit der gesteigerten Plättchenaggregation im Kontrollkollektiv von Breddin und Höffner mit Altersberücksichtigung

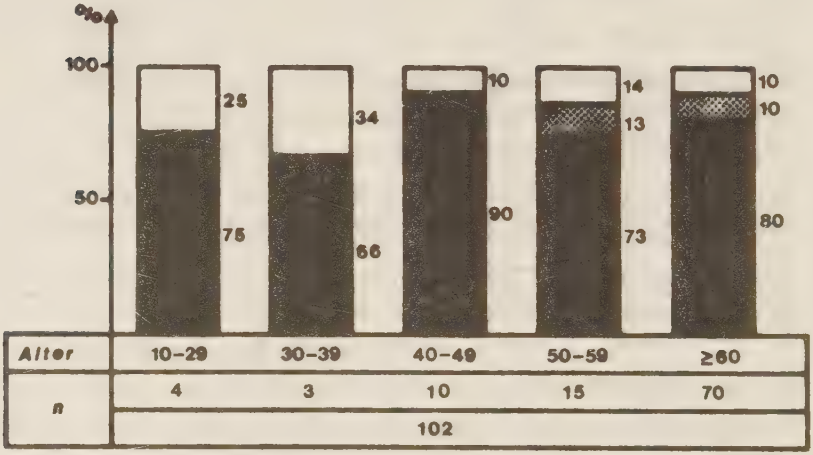
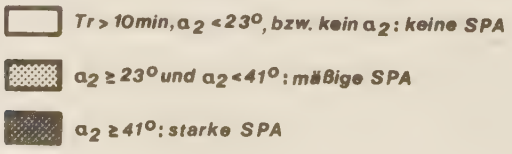


Abb. 10 : Häufigkeit der gesteigerten Plättchenaggregation bei Karzinompatienten mit paraneoplastischer Thrombozytose mit Altersberücksichtigung



3.2.4. Darstellung des Aggregationsverhaltens bei Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose im Alter von 10 - 59 Jahren und in der altersentsprechenden Kontrollgruppe (Tab. 8)

Alter	keine SPA	mäßige SPA	starke SPA	χ^2_a	χ^2_a
Tumorgruppe 10–59 Jahre n=32	5 (16%)	2 (6%)	25 (78%)	28,55	45,23
Kontrollgruppe 10–59 Jahre n=146	98 (67%)	21 (14%)	27 (19%)		

Tab. 8 : Aggregationsverhalten bei Tumorpatienten im PRP und in der Kontrollgruppe im Alter von 10 - 59 Jahren (in Absolutzahlen und in Prozentzahlen)

Im Vergleich mit der altersentsprechenden Kontrollgruppe zeigen die Tumorpatienten einen statistisch verwertbaren Unterschied in der Aggregationstendenz. Die Werte für χ^2_a und χ^2_b liegen weit über der der bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % gefundenen Grenze von 6,64.

Eine starke Spontanaggregation kommt in der Tumorgruppe mit 78 % etwa viermal häufiger vor als in der Kontrollgruppe mit 19 %. Ein Normalbefund (keine SPA) findet sich in der Kontrollgruppe mit 67 % etwa viermal häufiger als in der Tumorgruppe mit 16 %.

3.2.5. Darstellung des Aggregationsverhaltens bei Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose im Alter über 60 Jahren und im Alter unter 60 Jahren im PRP

Mit zunehmendem Alter ist, wie oben schon erwähnt, eine Zunahme pathologischer Thrombozytenaggregationskurven zu erwarten. Es stellt sich die Frage, ob diese Erscheinung auch bei einem nicht gesunden Vergleichskollektiv auftritt (Tab. 9).

Alter	keine SPA	mäßige SPA	starke SPA	χ^2_a	χ^2_a
10–59 Jahre n=32	5 (16%)	2 (6%)	25 (78%)	0,67	0,06
>60 Jahre n=70	7 (10%)	7 (10%)	56 (80%)		

Tab. 9 : Aggregationsverhalten bei Tumorpatienten in einem Alter über 60 Jahren und in einem Alter unter 60 Jahren im PRP (in Absolutzahlen und in Prozentzahlen)

Bei den über 60jährigen Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose kommen mäßige und starke Spontanaggregationen etwas häufiger vor. In der Altersgruppe der 10 - 59jährigen findet sich mit 16 % öfter ein Ausbleiben der Spontanaggregation. Insgesamt ergibt der Unterschied jedoch im statistischen Vergleich keine verwertbare Differenz.

3.2.6. Darstellung des Aggregationsverhaltens bei weiblichen und männlichen Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose im PRP (Tab. 10)

Tumorpatienten n=102	keine SPA	mäßige SPA	starke SPA	χ^2_a	χ^2_a
männlich n=39	5 (13%)	2 (5%)	32 (82%)	0,06	0,26
weiblich n=63	7 (11%)	7 (11%)	49 (78%)		

Tab. 10 : Aggregationsverhalten bei Männern und Frauen mit paraneoplastischer Thrombozytose im PRP (in Absolutzahlen und in Prozentzahlen)

Die Werte für χ^2_a und χ^2_b liegen unter der bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % gefundenen Grenze von 3,84. Somit ergibt sich im PRP kein Unterschied im Aggregationsverhalten zwischen Männern und Frauen.

3. 3. Thrombozytenaggregation im Gemisch aus PRP und PAP (d. h. Untersuchung eines Plasmas mit auf Normalwerte eingestellter Plättchenzahl, siehe hierzu Abschnitt 2. 5. 5.)

3. 3. 1. Darstellung des Aggregationsverhaltens ohne Altersberücksichtigung (Tab. 11 und Abb. 11)

Aus Tab. 11 und Abb. 11 geht hervor, daß das Auftreten einer starken spontanen Aggregation in der Tumorgruppe fast dreimal so häufig beobachtet wird, wie in der Kontrollgruppe. Das Ausbleiben der spontanen Aggregation ist mit 61,7 % in der Kontrollgruppe mehr als doppelt so häufig wie in der Tumorgruppe mit 26,5 %. Die mäßig gesteigerte Thrombozytenaggregation tritt in den beiden Vergleichsgruppen etwa gleich oft auf, in der Tumorgruppe bei 16,6 % der Patienten, in der Kontrollgruppe bei 17,3 % der Probanden.

Insgesamt zeigen die Befunde, daß auch im Plasma mit eingestellter Plättchenzahl die Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv eine gesteigerte Thrombozytenaggregationstendenz aufweisen, soweit man das Alter nicht berücksichtigt. Dies bestätigt auch der statistische Vergleich, in dem die Werte für χ^2_a mit 31,16 und für χ^2_b mit 35,48 weit über der bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % gefundenen Grenze von 6,64 liegen.

	keine SPA	mäßige SPA	starke SPA	x^2_a	x^2_b
Tumorgruppe n=102	27 (26,5%)	17 (16,6%)	58 (56,9%)	31,16	35,48
Kontrollgruppe Breddin+Höffner n=146+16=162	100 (61,7%)	28 (17,3%)	34 (21,0%)		

Tab. 11: Aggregationsverhalten in der Tumorgruppe und in den Kontrollgruppen ohne Altersberücksichtigung (in Absolutzahlen und in Prozentzahlen) im Gemisch aus PRP und PAP

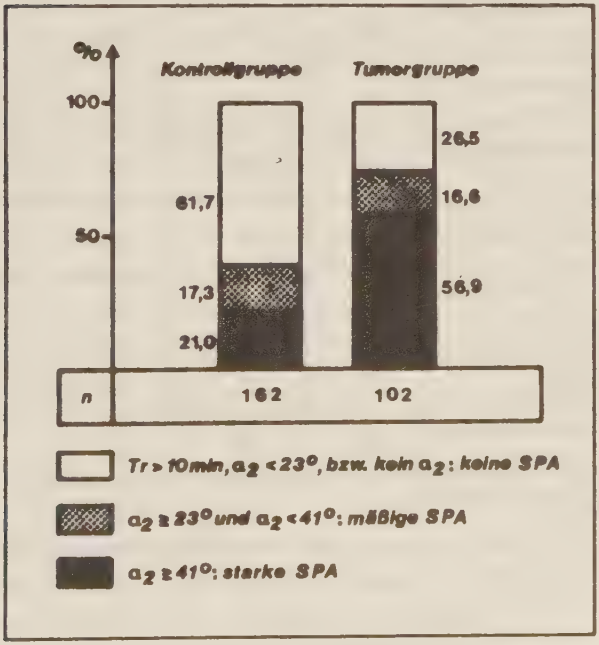


Abb. 11: Häufigkeit der gesteigerten Plättchenaggregation im PAT III ohne Altersberücksichtigung im Gemisch aus PRP und PAP

3. 3. 2. Darstellung des Aggregationsverhaltens in den einzelnen Tumorgruppen und in den Kontrollgruppen ohne Altersberücksichtigung (Tab. 12)

	Vgl.-Gruppen	keine SPA	mäßige SPA	starke SPA	χ^2_a	χ^2_b
1.	Mamma-Ca n=16	5	5	6	5,59	2,28
	Kontrollgruppe n=162	100	28	34		
2.	Bronchial-Ca n=18	2	2	14	16,90	26,72
	Kontrollgruppe n=162	100	28	34		
3.	gastrointest.-Ca n=16	4	3	9	8,08	9,88
	Kontrollgruppe n=162	100	28	34		
4.	Uterus-, Ovar-, Portio-Ca n=17	7	4	6	2,70	1,81
	Kontrollgruppe n=162	100	28	34		
5.	Prostata, Hoden-Ca n=18	5	1	12	7,68	17,77
	Kontrollgruppe n=162	100	28	34		
6.	Nieren-, Blasen-Ca n=17	4	2	11	9,22	15,63
	Kontrollgruppe n=162	100	28	34		

Tab. 12 : Aggregationsverhalten in den einzelnen Tumorgruppen im Gemisch aus PRP und PAP und in den Kontrollgruppen von Breddin und Höffner ohne Altersberücksichtigung (in Absolutzahlen)

Patienten mit Bronchialkarzinom, mit einem Karzinom im gastrointestinalen Bereich, mit einem Prostata- oder Hodenkarzinom und mit einem Nieren- bzw. Blasenkarzinom weisen einen statistischen Unterschied bezüglich der Kontrollgruppe für χ^2_a und χ^2_b in der Aggregationstendenz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % auf.
Für die Patienten mit Mammakarzinom ergibt sich nur für χ^2_a ein Unterschied mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.
Bei Patienten mit Portio-, Ovarial- bzw. Uteruskarzinom zeigt sich im gesamten Aggregationsverhalten im Gemisch mit eingestellter Plättchenzahl keine statistisch verwertbare Differenz (Tab. 12).

3.3.3. Darstellung des Aggregationsverhaltens mit Altersberücksichtigung (Tab. 13, Abb. 12 und 13)

Aus Tab. 13 und Abb. 12 und 13 geht hervor, daß bei allen Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose eine starke spontane Thrombozytenaggregation auch im Gemisch mit eingestellter Plättchenzahl zwar häufiger auftritt als in den Kontrollgruppen, der Unterschied im statistischen Vergleich jedoch seltener als im PRP eine verwertbare Differenz erbringt. So besteht nur in der Gruppe der 10 - 29jährigen und der 50 - 59jährigen ein statistischer Unterschied mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % hinsichtlich der starken Spontanaggregation im Vergleich mit den Kontrollgruppen, da das χ^2_b größer als 3,84 und kleiner als 6,64 ist. Mit der gleichen Irrtumswahrscheinlichkeit ergibt sich ebenfalls in der Gruppe der 50 - 59jährigen für χ^2_a ein statistisch häufigeres Auftreten einer pathologischen Thrombozytenaggregation.
In den übrigen Altersgruppen zeigt die statistische Auswertung keinen Unterschied im Plasma mit eingestellter Plättchenzahl.

Alter	Vgl.-Gruppen	keine SPA	mäßige SPA	starke SPA	χ^2_a	χ^2_b
10-29	Tumorgruppe n=4	2	0	2	1,22	5,10
	Kontrollgruppe n=41	31	6	4		
30-39	Tumorgruppe n=3	1	1	1	2,28	1,28
	Kontrollgruppe n=37	27	6	4		
40-49	Tumorgruppe n=10	3	2	5	2,51	1,75
	Kontrollgruppe n=36	21	5	10		
50-59	Tumorgruppe n=15	3	3	9	6,35	4,39
	Kontrollgruppe n=32	19	4	9		
≥60	Tumorgruppe n=70	18	11	41	1,27	1,16
	Kontrollgruppe n=16	2	7	7		

Tab. 13 : Aggregationsverhalten in der Tumorgruppe und in den entsprechenden Kontrollgruppen mit Altersberücksichtigung bei eingestellter Plättchenzahl (in Absolutzahlen)

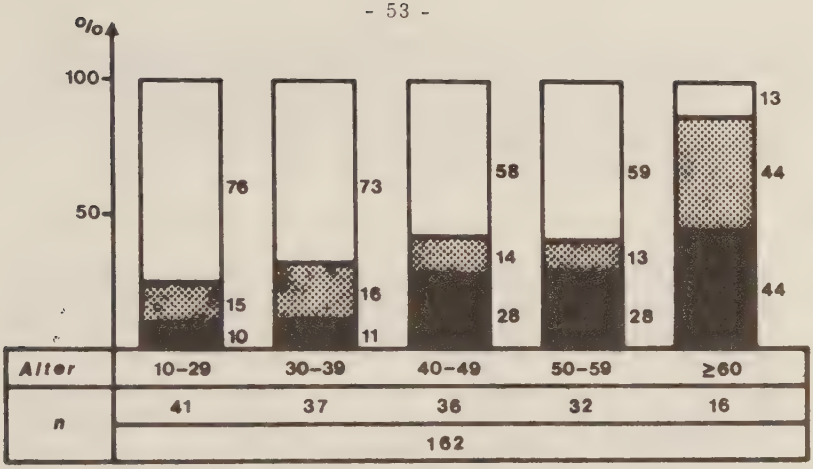


Abb. 12: Häufigkeit der gesteigerten Plättchenaggregation im Kontrollkollektiv von Breddin und Höffner mit Altersberücksichtigung

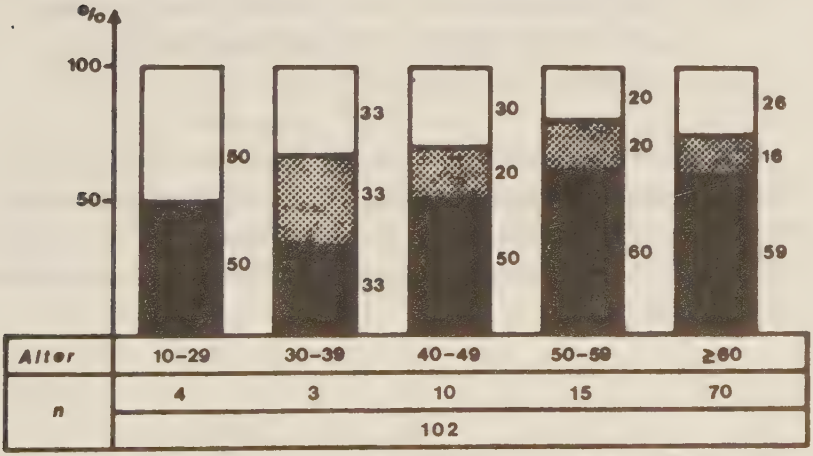
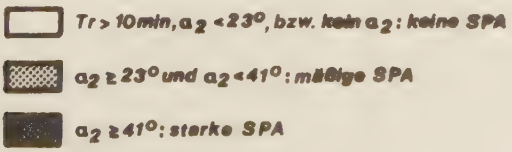


Abb. 13: Häufigkeit der gesteigerten Plättchenaggregation bei Karzinompatienten mit paraneoplastischer Thrombozytose im Gemisch aus PRP und PAP mit Altersberücksichtigung



3. 3. 4. Darstellung des Aggregationsverhaltens bei Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose im Alter von 10 - 59 Jahren und in der altersentsprechenden Kontrollgruppe im Gemisch mit eingestellter Plättchenzahl (Tab. 14)

Alter	keine SPA	mäßige SPA	starke SPA	χ^2_a	χ^2_a
Tumorgruppe 10–59 Jahre n=32	9 (28%)	6 (19%)	17 (53%)	16,65	16,92
Kontrollgruppe 10–59 Jahre n=146	98 (67%)	21 (14%)	27 (19%)		

Tab. 14 : Aggregationsverhalten bei Tumorpatienten im Gemisch aus PRP und PAP und in der Kontrollgruppe im Alter von 10 - 59 Jahren (in Absolutzahlen und in Prozentzahlen)

Auch im Plasma mit eingestellter Plättchenzahl zeigen die Tumorpatienten gegenüber der Kontrollgruppe einen statistischen Unterschied hinsichtlich der Aggregationstendenz, da die Werte für χ^2_a und für χ^2_b über der bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % gefundenen Grenze von 6, 64 liegen.

3.3.5. Darstellung des Aggregationsverhaltens bei Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose im Alter über 60 Jahren und im Alter unter 60 Jahren im Gemisch mit eingestellter Plättchenzahl (Tab. 15)

A	keine SPA	mäßige SPA	starke SPA	x^2_a	x^2_a
10–59 Jahre n=32	9 (28%)	6 (19%)	17 (53%)	0,07	0,27
≥ 60 Jahre n=70	18 (26%)	11 (16%)	41 (59%)		

Tab. 15 : Aggregationsverhalten bei Tumorpatienten im Alter über 60 Jahren und im Alter unter 60 Jahren im Gemisch aus PRP und PAP (in Absolutzahlen und in Prozentzahlen)

Ebenso wie im PRP findet sich auch im Plasma mit eingestellter Plättchenzahl im statistischen Vergleich kein Unterschied in der Aggregationstendenz zwischen den beiden Altersgruppen.

3.3.6. Darstellung des Aggregationsverhaltens bei weiblichen und männlichen Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose im Gemisch mit eingestellter Plättchenzahl (Tab. 16).

Tumorpatienten n=102	keine SPA	mäßige SPA	starke SPA	χ^2_a	χ^2_a
männlich n=39	11 (28%)	2 (5%)	26 (67%)	0,09	2,47
weiblich n=63	16 (25%)	15 (24%)	32 (51%)		

Tab. 16 : Aggregationsverhalten bei Männern und Frauen mit paraneoplastischer Thrombozytose im Gemisch aus PRP und PAP (in Absolutzahlen und in Prozentzahlen)

Auch im Plasma mit eingestellter Plättchenzahl ergibt sich kein Unterschied im Aggregationsverhalten zwischen Männern und Frauen.

4. Diskussion

Untersuchungen, die eine erhöhte Plättchenaggregation anzeigen, sind meist in-vitro-Methoden und können daher nur mit Einschränkung auf in-vivo-Verhältnisse übertragen werden. Gerade beim Arbeiten mit Thrombozyten in künstlichem Milieu sind die gefundenen Daten zu Recht kritisch zu beurteilen. Denn schon allein die Verwendung von Citratblut führt zu einer Formänderung der Thrombozyten. Diese Gestaltwandlung der sehr labilen Plättchen kann man schon als Antwort auf einen unspezifischen Stimulus ansehen (75). Baumgartner fand bei seinen in-vivo-Gefäßstudien, daß bereits niedrige Citrat-Konzentrationen die Bildung von muralen Plättchenaggregaten verhindern (5). Ein weiterer Gesichtspunkt, der die klinische Relevanz von Aggregationstests zur Aufdeckung einer erhöhten Thrombosebereitschaft einschränkt, liegt bei Verwendung von Citratblut darin, daß der Einfluß der plasmatischen Gerinnung nicht erfaßt wird. Hierbei wird nur ein Faktor der Thrombogenese beurteilt. Der Thrombozytenfunktionstest zeigt also nur an, ob von seiten der Plättchen ein Thromboserisiko besteht. Weiterhin gibt die Tatsache zu denken, daß ein gewisser Prozentsatz von jungen gesunden Personen schon pathologische Kurvenverläufe im Plättchenaggregationstest III nach Breddin (PAT III) aufweist. Poliwoda betont in seinen kritischen Äußerungen zu den Thrombozytenfunktionsuntersuchungen, daß Stress-Situationen physischer und psychischer Art regelmäßig zu einer in vitro meßbaren Erhöhung der Thrombozytenaggregationsneigung führen (75), so z. B. bei körperlichen Leistungen volltrainierter Sportler, die keinerlei Symptome einer Thrombose zeigten und abgesehen von den erhöhten Katecholaminausschüttungen keine Veränderung des plasmatischen Gerinnungssystems erkennen ließen. Trotz dieser Einwendungen hat die Feststellung einer gesteigerten Plättchenaggregation bei vaskulären und thromboembolischen Erkrankungen ihre klinische Bedeutung, da sie eng mit einer gesteigerten Aggregationstendenz korreliert. Durch den PAT III läßt

sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen gesunden Versuchspersonen und Patienten mit Diabetes mellitus oder mit peripherer Arteriosklerose sowohl für das Ausbleiben der Spontanaggregation als auch für das Auftreten einer stark gesteigerten Aggregation nachweisen (14). Bei früheren Untersuchungen mit dem PAT I wurden gerade bei den Patienten mit Arteriosklerose, Diabetes mellitus und Herzinfarkt, die später thromboembolische Symptome zeigten, die stärksten pathologischen Aggregationsveränderungen beobachtet (10, 14). Diese prospektiven Ergebnisse zeigen zumindest, daß für Patienten mit gesteigerter Plättchenaggregation das Thromboserisiko viel größer ist, als für Personen mit normalem Plättchenaggregationstest. Die Ergebnisse treffen für ein Patientenkollektiv zu und sind auch statistisch gesichert. Im Einzelfall müssen sie allerdings nicht immer zutreffen. Ein thrombosegefährdeter Patient hat demnach häufig eine gesteigerte Thrombozytenaggregation, so daß dann eine prophylaktische Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien in Erwägung gezogen werden sollte. Sowohl in großen tierexperimentellen als auch in klinischen Studien bei gefährdeten Patientengruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Thromboemboliehäufigkeit zwischen thromboseprophylaktisch behandelten und unbehandelten Gruppen (58).

Unsere Ergebnisse im PRP (plättchenreichem Plasma) zeigen beim gesamten Kollektiv bei 79,4 % der Patienten eine starke Spontanaggregation und bei 8,8 % der Patienten eine mäßige Spontanaggregation. Verglichen mit dem Normalkollektiv ist der Unterschied statistisch signifikant (Tab. 5 und Abb. 8).
Breddin dagegen fand mit dem PAT III bei 119 Karzinomträgern nur bei 47,9 % der Patienten eine maximal gesteigerte Thrombozytenaggregation (54). Seine Untersuchungen berücksichtigen jedoch weder die Altersstruktur, noch eine bei den Patienten möglicherweise vorhandene Thrombozytose. Auch wurde keine Differenzierung nach Tumorlokali-

sation und -ausweitung vorgenommen.
Unter Berücksichtigung der Altersstruktur zeigen unsere Ergebnisse im PRP bei Tumorpatienten ein in allen Altersgruppen statistisch häufigeres Auftreten einer starken spontanen Thrombozytenaggregation (Alpha 2 $\geq 41^{o}$ und χ^2_b jeweils größer als 6,64). Für χ^2_a ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse. Nur in den Altersgruppen der 10 - 29, 40 - 49 und 50 - 59jährigen Karzinompatienten zeigte die statistische Auswertung einen signifikanten Unterschied (Tab. 7, Abb. 9 und 10). Die einzelnen Tumorarten weisen im PRP regelmäßig eine statistisch signifikante Steigerung der Thrombozytenaggregation beim Vergleich mit der Kontrollgruppe auf (Tab. 6). Für die Untersuchungen im PRP läßt sich somit festhalten, daß hinsichtlich der Aufschlüsselung nach Altersgruppen und nach Tumorarten durchweg pathologische Aggregationsbefunde erhoben werden können.

Das Thrombozytenaggregationsverhalten im Gemisch mit eingestellter Plättchenzahl (390.000 - 450.000/mm^3) ergibt insgesamt weniger pathologische Befunde als im PRP.
Die PAT III - Ergebnisse im Gemisch aus PRP und PAP (plättchenarmes Plasma) ohne Altersberücksichtigung zeigen beim ganzen untersuchten Kollektiv bei 56,9 % der Patienten eine starke Spontanaggregation und bei 16,6 % der Patienten eine mäßige Spontanaggregation (Tab. 11 und Abb. 11). Zum Kontrollkollektiv sind die Unterschiede signifikant ($p < 0,01$), jedoch sind die χ^2 - Werte nicht mehr so hoch wie in der entsprechenden Gruppe im PRP. Beim Vergleich der einzelnen Tumorgruppen mit der Kontrollgruppe finden sich in der Uterus-, Ovarial- und Portiokarzinomgruppe und in der Mammakarzinomgruppe für χ^2_b keine statistisch verwertbaren Differenzen mehr (Tab. 12).
Beim Vergleich der Altersgruppen tritt diese Tendenz dann besonders deutlich in Erscheinung. Überwiegend lassen sich keine statistischen Unterschiede mehr feststellen. Lediglich die Gruppe der 50 - 59jährigen weist für χ^2_a und χ^2_b, die Gruppe der 10 - 29jährigen nur für χ^2_b einen

signifikanten Unterschied zum Kontrollkollektiv auf (Tab. 13, Abb. 12 und 13).
Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die erhöhte Thrombozytenzahl der Grund für die pathologische Aggregationsneigung in vitro ist. Denn gerade der Vergleich entsprechender Altersgruppen ist für die Beurteilung der PAT III Ergebnisse von entscheidender Bedeutung. Und besonders hier läßt sich in unseren Untersuchungen das Fehlen eines statistischen Unterschiedes deutlich demonstrieren. Damit erhält unsere Hypothese zum Einfluß der Thrombozytenzahl auf den Ausfall des Plättchenaggregationstests ein besonderes Gewicht.
Unsere Ergebnisse stimmen mit Erhebungen überein, die bei Patienten mit primärer Thrombozythämie gemacht wurden (44). Bei diesen Patienten normalisierten sich ebenfalls im Plasma mit eingestellter Plättchenzahl die vorher pathologischen Aggregationskurven im PAT III. So scheint auch hier gerade die zahlenmäßige Vermehrung vollwertiger Plättchen das hämostatische Gleichgewicht zu stören. Im Gegensatz dazu kommt jedoch Vreeken bei seinen Untersuchungen zu dem Schluß, daß die hohe Plättchenzahl zwar die "spontane Aggregation" beeinflussen könnte, daß aber in seiner Erhebung die erhöhte Thrombozytenzahl nicht der Grund der Aggregationstendenz ist, da auch im Gemisch aus PRP und PAP eine Aggregation auftritt (103).

Beim statistischen Vergleich der in einer Gruppe zusammengefaßten 10 - 59jährigen Tumorpatienten mit der altersentsprechenden Kontrollgruppe zeigte sich sowohl im PRP als auch im Plasma mit eingestellter Plättchenzahl der erwartete Unterschied im Aggregationsverhalten (Tab. 8 und 14).
Um die Frage zu beantworten, ob mit zunehmendem Alter auch bei den Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose der Plättchenaggregationstest signifikant häufiger abnorme Befunde liefert, wurden die 10 - 59jährigen mit den über 60jährigen Tumorpatienten verglichen (Tab. 9 und 15). Die statistische Auswertung ergab weder im PRP noch

im Gemisch einen Unterschied hinsichtlich der Aggregationsneigung. Es läßt sich demnach feststellen, daß jüngere und ältere Tumorpatienten gleich häufig einen pathologischen Thrombozytenaggregationstest aufweisen. Diese Tatsache weist auf das Vorhandensein eines gleichen tumorzellspezifischen Milieus bei allen Patienten mit pathologischen PAT-Befunden hin. Junge Tumorpatienten erfordern daher die gleiche Aufmerksamkeit wie ältere.

Bei unseren Patienten wurde weiterhin eine Einteilung nach Geschlechtern vorgenommen, denn der höhere Östrogen-Gestagen-Plasmaspiegel bei Frauen könnte die Ursache für ein häufigeres Auftreten von spontanen pathologischen Aggregationskurven darstellen; zumindest bei den induzierten Aggregationen scheinen geschlechtsabhängige Unterschiede zu bestehen (49, 52, 81). Johnson und Roper haben auf die höhere Empfindlichkeit der Thrombozyten bei weiblichen Probanden besonders gegenüber Aggregationsinduktoren wie ADP und Kollagen hingewiesen. Andererseits konnten sie jedoch auch zeigen, daß die unterschiedlichen Hormonanteile bei den induzierten Aggregationen nicht ausschlaggebend sind (49, 81). Kelton zieht als Begründung für dieses Phänomen den niedrigeren Hämatokrit bei Frauen in Erwägung (52). Im Plasma mit niedrigerem Hämatokrit findet sich eine niedrigere Citratkonzentration. Wird dieses Plasma durch Citratzugabe dem Plasma mit einem normalen Hämatokrit angeglichen, so finden sich bei den induzierten Aggregationen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede mehr. Aufgrund der weniger großen Empfindlichkeit des PAT III konnten wir bei unseren Untersuchungen diese Befunde bei den spontanen Aggregationen nicht bestätigen. Bei 10 Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose und einem niedrigen Hämatokrit haben wir den Citratmonovetten nach den Berechnungen von Kelton die entsprechende Citratmenge zugegeben. Die Kurvenverläufe änderten sich dadurch nicht.

Weder gesunde noch kranke Personen zeigten in Studien von Breddin und Fahrnschon einen wesentlichen Unterschied zwischen Frauen und Männern im Aggregationsverhalten bei Untersuchungen im PAT I (10,

22). Ts'ao fand mit einer dem PAT III vergleichbaren Meßvorrichtung bei 117 Patienten mit Schlaganfall oder mit rezidivierenden transitorischen ischämischen Attacken (TIA) keinen Geschlechtsunterschied in der spontanen Thrombozytenaggregation (102). Bei den von uns untersuchten Tumorpatienten ergab sich im PAT III ebenfalls sowohl im PRP als auch im Gemisch kein Unterschied zwischen Männern und Frauen (Tab. 10 und 16).

Die in unserer Studie erhobenen Befunde einer durchweg stark gesteigerten Thrombozytenaggregationsbereitschaft bei Tumorpatienten mit paraneoplastischer Thrombozytose werden besonders dann verständlich, wenn man die durch intravitalmikroskopische und elektronenoptische Untersuchungen gefundenen Zusammenhänge zwischen Geschwulstwachstum, Metastasierung, Gefäßendothel und Thrombozyten berücksichtigt. Sowohl beim Versuchstier als auch beim Menschen stellt das Gefäßendothel den ubiquitär vorhandenen, dynamischen Wirt für die im Blut zirkulierenden Krebszellen und zugleich die gegen sie gerichtete Barriere dar (114). Eine hämatogene Metastasierung ist nur dann möglich, wenn die Krebszellen dem Gefäßendothel anhaften und aufgrund ihrer Eigenbeweglichkeit destruierend in das umgebende Gewebe eindringen (42). Eine wesentliche Rolle bei der Haftung von Tumorzellen am Gefäßendothel spielt ihre sogenannte "Klebrigkeit" (cancer cell stickiness). Dieser Begriff bezeichnet eine tumorspezifische, physikochemische Oberflächeneigenschaft der zirkulierenden Tumorzellen im Sinne einer graddifferent gesteigerten Haftungstendenz an Fremdoberflächen (95). Sowohl in vivo als auch in vitro konnte an zirkulierenden Tumorzellen beim Tier und auch beim Menschen ein Anhaften von Thrombozyten beobachtet werden (26, 31, 33, 34, 108). Tierexperimentell ist inzwischen erwiesen, daß "klebrige" Tumorzellen und in verstärktem Maße Tumorzell-Thrombozyten-Komplexe in der Lage sind, auch am unveränderten Gefäßendothel zu haften (107). Erleichtert wird die Anhaftung durch Endothelläsionen oder durch

Radiotherapie (32). Im Bereich der Arretierungsphase wird das Gefäßlumen eingeengt; es kommt zu Turbulenzen der Blutströmung hinter der Obstruktion,und dies wiederum begünstigt eine weitere Aggregation von Thrombozyten, Leukozyten und Fibrin. Diese tumorinduzierten Vorgänge können zum Teil die erhöhte Thrombozytenaggregationstendenz erklären und damit einen Beitrag zur Pathogenese der Krebsthrombose darstellen. Um die schon seit langem bekannte,hohe Thrombosefrequenz bei Karzinompatienten zu senken, erscheint es sinnvoll, der gerinnungsfördernden Valenz bösartiger Gewebe medikamentös mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern zu begegnen.

In den letzten Jahren ist den Thrombozyten eine wichtige Funktion bei der Metastasierung zugesprochen worden (26, 31). Zugleich sind einige der in Frage kommenden gerinnungshemmenden Substanzen im Tierexperiment und auch in klinischen Studien auf ihren metastasierungshemmenden Effekt untersucht worden. Auf die Bedeutung der Thrombozyten für die Metastasierung wies besonders eindrucksvoll Gasic in seinen tierexperimentellen Studien hin (26, 27). Er injizierte mit Krebszellen vorbehandelten Mäusen Neuraminidase von Cholerabakterien. Der hierdurch bedingte Abfall der Plättchenzahl korrelierte eng mit einer Rückbildung der Metastasen. Ob eine Thrombozytenvermehrung bei Karzinompatienten auf eine gesteigerte Tumoraktivität hindeutet, kann nur vermutet werden, zumindest aber weist sie aufgrund unserer Untersuchungen auf ein erhöhtes Thromboserisiko hin.

Bei anderen Erkrankungen wie z. B. bei reaktiven Thrombozytosen nach Splenektomien oder bei Thrombozytosen im Rahmen von myeloproliferativen Syndromen ist ebenfalls eine hohe thromboembolische Komplikationsrate zu verzeichnen (7). Durch Minderung der Plättchenzahl mit Busulfan, radioaktivem Phosphat, 6-Mercaptopurin oder Melphalan konnte die Thrombosefrequenz erheblich gesenkt werden (7, 103, 119).

In den letzten 2 Jahrzehnten sind tierexperimentell und klinisch

angesichts der Thrombophilie beim Karzinom verschiedene Untersuchungen mit Antikoagulantien, besonders mit Heparin im Sinne einer additiven oder adjuvanten Antikoagulantientherapie durchgeführt worden. Bei tierexperimentellen Untersuchungen war zumeist eine signifikante Abnahme der Metastasenhäufigkeit erreichbar (1, 16, 24, 114). Bei anderen Studien kam es jedoch auch unter bestimmten experimentellen Bedingungen zur Zunahme der Spontanmetastasierung und der extrapulmonalen Metastasen (8, 38, 39). Hierbei soll allerdings die injizierte Tumorzelldosis unphysiologisch hoch gewesen sein (67). Klinische Studien haben bei mit Antikoagulantien behandelten Karzinompatienten durchweg eine geringere Mortalität als bei entsprechenden Kontrollkollektiven gezeigt (61, 62, 100). Bei der Münchner Studie von Ludwig erfolgte die Antikoagulantienbehandlung mit Depot-Heparin, mit Depot-Heparinoid oder im Intervall mit oralen Antikoagulantien (61). Vom Ansatz her verdient die Winnipeg-Studie von Michals Beachtung (66). Es handelt sich hierbei um ein Patientenkollektiv, das wegen vaskulärer Erkrankungen über einen langen Zeitraum prophylaktisch mit Antikoagulantien behandelt worden war. In diesem Kollektiv trat eine wesentlich geringere Morbidität an Karzinomen auf.

Das Wirkungsspektrum von Heparin in diesem Zusammenhang ist sehr vielschichtig. Unter anderem wird die Zirkulationsdauer von Tumorzellen im Blut verlängert und ein unspezifischer, immunologischer Abwehrmechanismus stimuliert (32). Eine verlängerte Zirkulation der Tumorzellen im Blut bietet möglicherweise dem körpereigenen Abwehrsystem und den applizierten Zytostatika eine bessere Angriffsmöglichkeit (67, 113). Die Kombination von Zytostatika mit Antikoagulantien, z. B. Heparin, Cumarinderivaten oder mit fibrinolytisch wirkenden Substanzen, könnte theoretisch die Erkrankung günstig beeinflussen. Über den Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern bei Karzinompatienten liegen bisher noch keine größeren Studien vor. Bei metastasierenden Mäusetumoren ist unter Acetylsalicylsäure ein Abfall der Metastasierungsfrequenz beobachtet worden, andererseits aber

auch bei weiteren Tierversuchen eine Zunahme von Lungenmetastasen (26 , 43). Die Herabsetzung der Plättchenklebrigkeit (cancer cell stickiness), die Verhinderung der Anhaftung von Tumorzell-Thrombozytenkomplexen auch an unverletztem Gefäßendothel und die dann auftretende längere Verweildauer von Tumorzellen im Blut wurde bisher nach Verabfolgung der folgenden Aggregationshemmer festgestellt: Dipyridamol (Persantin^{R}) und anderen Pyrimido-Pyrimidin-Derivaten wie RA 233 und VK 744, Benzyclan (Fludilat ^{R}), Pentoxifyllin (Trental^{R}), Sulfinpyrazone und beim ß-Blocker Penbutolol (30, 31). Nach klinischen Erfahrungen von Gastpar bei Tumorpatienten, die nach Entfernung des Primärtumors mehrere Jahre mit dem Aggregationshemmer RA 233 behandelt worden waren, traten Metastasen signifikant später und in geringerem Ausmaß auf als in der unbehandelten Gruppe (30). Sein Patientengut war jedoch zu inhomogen, die Nachprüfungen widersprechend. Auch konnte Gastpar bislang nach der Life-table-Methode nur angenäherte Überlebenskurven zeigen.

Unsere Ergebnisse mögen dazu anregen, die engen Beziehungen zwischen Thrombozytose, Thromboseneigung und Tumorausbreitung klinisch stärker zu beachten und beim Auftreten einer Thrombozytose bei Patienten mit malignen Tumoren therapeutische Konsequenzen zu ziehen. (Neben physikalischen Maßnahmen-vor allem beim bettlägerigen Kranken-sollte eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Für den ambulanten Patienten empfiehlt sich die Gabe von Acetylsalicylsäure (Colfarit^{R}) oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern, für den stationären Patienten wäre eine low-dose-Heparinmedikation in Kombination mit Dihydroergotamin (Tonisierung der Venen) vorzuziehen (Heparin-Dihydergot^{R}). Bei niedriger Dosierung über einen bestimmten Zeitraum können beide Medikamente (Thrombozytenaggregationshemmer und Heparin-Dihydergot^{R}) ohne größeres Risiko für den Patienten eingesetzt werden. Die Dauer der Applikation ergibt

sich aus der Höhe der Plättchenzahl: hat sie sich wieder normalisiert, z. B. nach erfolgreicher Tumorbehandlung, kann die Medikation ausgesetzt werden.) Denn obwohl in dieser Studie keine klinischen Verlaufsbeobachtungen durchgeführt werden konnten, zeigten einige der vorher von uns untersuchten Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose einen thromboembolischen Zwischenfall, zweimal mit tödlichem Ausgang. Eine medikamentöse Thromboseprophylaxe war in keinem Fall durchgeführt worden.

5. Zusammenfassung

Bei 102 Tumorpatienten mit paraneoplastischer Thrombozytose (Thrombozyten > 300.000/mm^3) wurde die Plättchenaggregation mit dem photometrischen Plättchenaggregationstest (PAT III) nach Breddin untersucht. Patienten, die aggregationshemmende Medikamente einnommen hatten, sowie Diabetiker wurden aus der Studie ausgeschlossen, da beide Faktoren das Aggregationsverhalten der Thrombozyten verändern können.
Das Patientengut setzte sich zusammen aus 16 Mammakarzinomen, 18 Bronchialkarzinoen, 16 gastrointestinalen Karzinomen, 17 gynäkologischen Karzinomen, 18 Prostata- bzw. Hodenkarzinomen und 17 Nieren- bzw Blasenkarzinomen.

Die Ergebnisse im plättchenreichen Plasma (PRP) zeigen im Vergleich zum Kontrollkollektiv statistisch signifikant ein häufigeres Auftreten einer pathologischen Thrombozytenaggregation. Sowohl im PRP als auch im Plasma mit eingestellter Plättchenzahl haben jüngere und ältere Tumorpatienten gleich häufig einen pathologischen Thrombozytenaggregationstest.
Im Plasma mit auf Normalwerte eingestellter Plättchenzahl besteht in den meisten Altersgruppen kein signifikanter Unterschied des Aggregationsverhaltens zwischen Patienten mit paraneoplastischer Thrombozytose und den Kontrollpersonen. Dies weist darauf hin, daß die erhöhte Thrombozytenzahl für die pathologische Aggregationsneigung in vitro von entscheidender Bedeutung ist.
Bei der Einteilung nach Geschlechtern ergibt sich in der statistischen Auswertung weder im PRP noch im Plasma mit eingestellter Plättchenzahl ein Unterschied in der Aggregationstendenz.
Angesichts der hohen Emboliefrequenz bei Karzinompatienten stellt das Auftreten einer Thrombozytose eine Indikation zur medikamentösen Thromboseprophylaxe dar.

6. Literaturverzeichnis

1. Agostino, D., E.E. Cliffton: Anticoagulants and the development of pulmonary metastases
Arch. Surg. 84, 449 (1962)

2. Bauer, R.K.: Einflußgrößenrechnung I. Fachbereich 20 der TU-Berlin, Skriptenreihe 1976

3. Baumgartner, H.R.: New aspects in thrombogenesis
Vasa 3, 60 (1974)

4. Baumgartner, H.R.: Adhäsion der Plättchen an das subendotheliale Gewebe
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 29, 177 (1973)

5. Baumgartner, H.R.: Effects of Acetylsalicylic Acid, Sulfinpyrazone and Dipyridamole on platelet adhesion and aggregation in flowing native and anticoagulated blood
Haemostasis 8, 340 (1979)

6. Behnke, O.: The morphology of blood platelet membrane systems
Ser. Haematol. 3 (4), 3 (1970)

7. Bensinger, T., G. Logue, R. Rundles: Hemorrhagic thrombocythemia: Control of postsplenectomy thrombocytosis with melphalan
Blood 36, 61 (1970)

8. Boeryd, B., C. Rudenstam: Effect of heparin, plasminogen inhibitor (EACA) and trauma on tumour metastases
Acta Path. Microbiol. Scand. 64, 28 (1967)

9. Born, G. V. R.: Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets
J. Physiol. 162, 67 (1962)

10. Breddin, K.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Thrombozytenaggregation bei Gefäßerkrankungen
Dtsch. Med. Wschr. 93, 1555 (1968)

11. Breddin, K., H. Grun, H. J. Krzywanek, W. Schremmer: On the measurement of spontaneous platelet aggregation. The Platelet Aggregation Test III. Methods and first clinical results.
Thromb. Haemost. 35, 669 (1976)

12. Breddin, K., H. Grun, H. J. Krzywanek, W. Schremmer: Zur Messung der spontanen Thrombozytenaggregation. Plättchen-aggregationstest III. Methodik.
Klin. Wschr. 53, 81 (1975)

13. Breddin, K., H. J. Krzywanek, M. Ziemen: Die Rolle der Thrombozyten bei der Thrombogenese in Arterien und Venen
In: Colfarit-Symp. III,
Hrsg. Marx, R., K. Breddin
Bayer, Köln, (1975), S. 6

14. Breddin, K., H.J. Krzywanek: Possible laboratory criteria of the evaluation of antiplatelet drugs
In: Colfarit-Symp IV,
Hrsg. Breddin, K., W. Dorndorf, D. Loew, R. Marx
(Schattauer-Stuttgart 1978)

15. Burns, T.S., R. Saunder: Antiplatelet activity of hydralazine
Thromb. Res. 16, 837 (1979)

16. Cliffton, E.E., D. Agostino: Factors affecting the development of metastatic cancer. Effect of alterations in clotting mechanism.
Cancer 15, 276 (1962)

17. Cheng, S.K., H. Kummer: Thrombozytose beim Bronchuskarzinom
Schweiz. Med. Wschr. 100, 2003 (1970)

18. Deykin, D.: Thrombogenesis
N. Engl. J. Med. 276, 622 (1967)

19. Ebbe, S.: Thrombopoietin
Blood 44, 605 (1974)

20. Edwards, E.A.: Migrating thrombophlebitis associated with carcinoma
N. Engl. J. Med. 240, 1032 (1949)

21. Eisen, M., H.E. Napp, R. Vock: Thrombozytenaggregationshemmung bei Oestrogen-behandelten Prostatakarzinom-Patienten
Urologe 14, 132 (1975)

22. Fahrnschon, G.: Normale und gesteigerte Thrombozytenaggregation. Klinische Untersuchungen bei Gesunden, Gefäßkranken und Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern
Diss. Frankfurt 1967

23. Fanger, H. : Thrombocythemia
N. Engl. J. Med. 250, 456 (1954)

24. Fisher, B., E. R. Fisher: Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. VIII. Effect of anticoagulants
Surgery 50, 240 (1961)

25. Frishman, W., B. Weksler, J. Christododoulou, C. Smithen, T. Killip: Reversal of abnormal platelet aggregability and change in exercise tolerance in patients with Angina Pectoris following oral propanolol
Circulation 50, 887 (1974)

26. Gasic, G., T. Gasic, N. Galanti, T. Johnson, S. Murphy: Platelet-tumor cell interaction in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease
Int. J. Cancer 11, 704 (1973)

27. Gasic, G., T. Gasic, C. Stewart: Antimetastic effects associated with platelet reduction
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 61, 46 (1968)

28. Gastpar, H.: Maligne Geschwülste und Thrombosen
Med. Welt 37, 1737 (1976)

29. Gastpar, H., J. Armbrus, C. Armbrus: Studies on platelet aggregation in vivo. VII: Effect of pentoxifylline on circulating tumor cells
J. Med. 9, 265 (1978)

30. Gastpar, H., J. Armbrus, C. Armbrus: Platelet aggregation ingibitors in the prevention of metastasis in neoplastic disease: A review of experimental and clinical investigations
J. Med. 12, 15 (1981)

31. Gastpar, H., P.W. Weissberger: The inhibition of cancer cell stickiness. A model for investigation of platelet aggregation inhibitors in vivo. V: The effect of Penbutolol
J. Med. 12, 1 (1981)

32. Gastpar, H.: Der Einfluß von Antikoagulantien und Aggregationshemmern auf die Metastasierung.
In: Neue Aspekte der Krebsbekämpfung
Hrsg. Deutsche Akademie für medizinische Fortbildung
(Thieme-Stuttgart 1979)

33. Gastpar, H.: Diskussionsbemerkung
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 24, 52 (1967)

34. Gastpar, H.: Stickiness of platelets and tumor cells influenced by drugs
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 42, 291 (1970)

35. Gerhartz, H.: Thrombopathien, S. 610 ff
In: Müller-Seiffert, v. Kress, Taschenbuch der Medizinisch-Klinischen Diagnostik, 69. Aufl. (Lehmann-München 1966)

36. Gimbrone, M.A.: Preservation of vascular integrity in organs perfused in vitro with a platelet-rich medium
Nature 222, 33 (1969)

37. Ginsburg, A.D.: Platelet function: Its clinical significance
DM 9, 36 (1970)

38. Hagmar, B.: Tumor growth and spontaneous metastasis spread in two syngenic systems. Influence of heparin, coumarin and e-aminocaproic acid (EACA)
Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl. 78, 131 (1970)

39. Hagmar, B.: Experimental tumor metastasis and blood coagulability
Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl. 78, 211 (1970)

40. Harker, L.A., S.J. Slichter: Arterial and venous thromboembolism: Kinetic characterisation and evaluation of therapy
Thromb. Diath. Haemorrh. 31, 188 (1974)

41. Harker, L.A., C.A. Finch: Thrombokinetics in man
J. Clin. Invest. 48, 963 (1969)

42. Hilgard, P.: The role of blood platelets in experimental metastases
Br. J. Cancer 28, 429 (1973)

43. Hilgard, P.: Tumorausbreitung und Metastasierung als Indikation für Antikoagulation und Fibrinolysetherapie. Experimentelle Befunde
In: Gastpar, H.: Onkohämostaseologie
(Schattauer-Stuttgart 1976, S. 107)

44. Hintz, G., F. Pfannkuch, J. Anagnou, D. Schneider: Ursachen der hämorrhagischen Diathese bei Thrombozythämie
New Istanbul Contrib. Clin. Sci. 13, 23 (1980)

45. Höffner, J.: Die "spontane" Thrombozytenaggregation bei retinalen Gefäßverschlüssen
Diss. Berlin 1980

46. Jacoby, E., H.O. Dumke: Thromboseprophylaxe mit Aggregationshemmern?
Innere Medizin 8, 431 (1976)

47. Jäger, W., H. Wendeberg: Eine Methode zur fortlaufenden Registrierung der spontanen Plättchenaggregation
Medizinalmarkt. Acta Med. Technica 21, 4 (1973)

48. Jäger, W., J. Scharrer, U. Satkowski, K. Breddin: Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Bencyclan in vitro und in vivo
Arzneimittelforsch. 25, 1938 (1975)

49. Johnson, M., E. Ramey, P.W. Ramwell: Sex and age differences in human platelet aggregation
Nature 253, 355 (1975)

50. Karpatkin, S.: Heterogenity of human platelets. I. Metabolic and kinetic evidence suggestive of young and old platelets
J. Clin. Invest. 48, 1073 (1969)

51. Karpatkin, S.: Heterogenity of human platelets. II. Functional evidence suggestive of young and old platelets
J. Clin. Invest. 48, 1083 (1969)

52. Kelton, J.G., P. Power, J. Julian, I. Boland, C. Carter, M. Gent, J. Hirsch: Sex-related difference in platelet aggregation: Influence of the hematocrit
Blood 56, 38 (1980)

53. Krzywanek, H.J., H. Grun, K. Breddin in: Method. Fortschr. im med. Laboratorium. Band 4: E. Engelhardt u. H. Lommel. Diagnostik hämorrhagischer Diathesen
(Verlag Chemie-Weinheim 1977)

54. Krzywanek, H.J., K. Breddin: Thrombozytenaggregation bei Patienten mit malignen Erkrankungen.
In: Neue Aspekte der Krebsbekämpfung
Hrsg. Deutsche Akademie f. med. Fortbildung
(Thieme-Stuttgart 1979)

55. Kuramoto, H. : Lack of response to stimulation: A major defect in the platelets of the Wiskott-Aldrich syndrome
N. Engl. J. Med. 282, 475 (1970)

56. Levine, P.: An acute effect of cigarette smoking on platelet function
Circulation 48, 619 (1973)

57. Lewis, G.P., G. Lieberman, J. Westwick; Adenosine Diphosphatase, Prostaglandins and Aspirin
In: Colfarit-Symp. IV,
Hrsg. Breddin, K., W. Dorndorf, D. Loew, R. Marx
(Schattauer-Stuttgart 1978)

58. Loew, D.: Die Bedeutung der Thrombozyten für die Thrombogenese und die pharmakologische Beeinflussung der Thrombozytenfunktion
Münch. Med. Wschr. 116, 1409 (1974)

59. Lüscher, E.F.: Physiologie und Pathologie der Thrombozyten
Schweiz. Med. Wschr. 94, 1701 (1964)

60. Lüscher, E.F.: Funktion der Blutplättchen bei der Thrombose
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 29, 165 (1973)

61. Ludwig, H.: Antikoagulantien beim fortgeschrittenen Karzinom
Gynäkologe 7, 204 (1973)

62. Ludwig, H.: Diskussion
In: Gastpar, H.: Onkohämostaseologie
(Schattauer-Stuttgart 1976, S. 205)

63. Marcus, A. J., D. Zucker-Franklin, L. Safier, H. Ullmann:
Studies on human platelet granules and membranes
J. Clin. Invest. 45, 14 (1966)

64. Marx, R.: Über thrombophile und hämorrhagische Diathesen bei Krebs
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 28, 101 (1968)

65. Mayr, A.C., H.J. Dick, G.A. Nagel, H.J. Senn: Thrombozytose bei malignen Tumoren
Schweiz. Med. Wschr. 103, 1626 (1973)

66. Michals, L.: The incidence and course of cancer in patients receiving anticoagulant therapy
J. Med. 5, 98 (1974)

67. Millar, R.C., A.S. Ketcham: The effect of Heparin and Warfarin on primary and metastatic tumors
J. Med. 5, 23 (1974)

68. Mirabel, L.: Migrating thrombophlebitis associated with malignant neoplasma
Can. Med. Assoc. J. 70, 34 (1954)

69. Mustard, J.F.: The relationship between the structure of a thrombus or a hemostatic plug and the mechanisms involved in its formation
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 28, 57 (1968)

70. Osler, W., T. McCarac: Latent cancer of stomach
Philadelphia M. J. 5, 245 (1900)

71. Oversohl, K., C.S. So: Frühzeitige Arteriosklerose bei erhöhter Thrombozytenaggregation
Münch. Med. Wschr. 119, 1415 (1977)

72. Perl, C.: Die Thrombozyten beim Karzinom
Z. klin. Med. 122, 253 (1932)

73. Pienkny, W.J.: Beeinflussen Ovulationshemmer die Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten?
Diss. Frankfurt 1968

74. Pohl, H.,: Die Thrombose-Embolie-Frequenz bei Patienten mit und ohne Karzinom
Diss. Hamburg 1962

75. Poliwoda, H.: Zur Bestimmung der Adhäsivität und Aggregationsneigung von Blutplättchen
Dtsch. Med. Wschr. 98, 164 (1973)

76. Pusch, H.-J., W. Koch, M. Wegener, E. Fährer: Paraneoplastische Syndrome in der inneren Medizin
Med. Welt 27, 2372 (1976)

77. Remde, W.: Thrombozytose und Thrombozythämie: Symptom oder selbständiges Krankheitsbild?
Blut 6, 102 (1960)

78. Rieger, H., H. Schmidt-Schönbein, L. Wurziger: Die spontane Plättchenaggregation beim Menschen unter Wirkung von Sexualhormonen
Dtsch. Med. Wschr. 102, 1248 (1977)

79. Riess, L.: Zur pathologischen Anatomie des Blutes
Arch. Anat. 237 - 249 (1872)

80. Römer, E.: Veränderungen der Thrombozytenaggregation unter oralen Ovulationshemmern und therapeutische Möglichkeiten mit Acetylsalicylsäure
Diss. Frankfurt 1971

81. Roper, P., B. Drewinko, D. Hasler, D. Johnston, J. Hester, E. Freireich: Effects of time, platelet concentration and sex on the human platelet aggregation response
Am. J. Clin. Pathol.

82. Rosenthal, M.C.: Hemorrhage and thromboses associated with neoplastic disorders
J. Chronic Dis. 16, 667 (1963)

83. Ross, R.R., J.A. Glomset: The pathogenesis of atherosclerosis
N. Engl. J. Med. 295, 369 (1976)

84. Sagel, J., J.A. Colwell, L. Crook, M. Laimins: Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus
Ann. Intern. Med. 82, 733 (1975)

85. Scharrer, J.: Wie wirkt Acetylsalicylsäure aggregationshemmend?
Med. Welt 27, 1366 (1976)

86. Schirmbeck, H.: Thrombozytosen und Thrombozythämien
Diss. Erlangen 1976

87. Schmidt, S.: Thrombozytose und Thrombose als paraneoplastisches Syndrom
Diss. Berlin 1980

88. Schneider, D., Persönliche Mitteilung unveröffentlichter Ergebnisse
Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin (1978)

89. Schott, G.: Zur Differentialdiagnose der Thrombozytose und Thrombozythämie
Z. Inn. Med. 10, 442 (1972)

90. Schricker, K., D. Raithel, L. Juckelkra: Einfluß von Aspisol^{R} auf die Plättchenfunktion bei gefäßchirurgischen Eingriffen
Münch. Med. Wschr. 119, 961 (1977)

91. Scrobohaci, M.L., V. Cunnescu, J. Orha: Recurrent thromboembolism with spontaneous platelet aggregation
Thromb. Haemostasis 36, 645 (1976)

92. Selroos, O.: Thrombocytosis
Acta Med. Scand. 193, 431 (1973)

93. Silvis, S.E., N. Turkbas, W. Swaim, A. Doscherholmen: Thrombocytosis. A clinical evaluation of 322 patients
Minn. Med. 52, 1603 (1969)

94. Sinapius, D.: Thrombogenese in Arterien
Med. Welt 27, 1225 (1976)

95. Sträuli, P.: Intravascular clotting and cancer localization
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 20, 147 (1969)

96. Straub, W.: Thrombozytose und Thrombozythämie
Schweiz. Med. Wschr. 97, 250 (1967)

97. Thies, H.: Frequenz und Ätiologie der Venenthrombosen bei Karzinompatienten
ZBl Phlebol. 3, 146 (1964)

98. Thomas, C., T. Wendt, E. Grom: Hämatologische und endokrine Formen des paraneoplastischen Syndroms
(Schattauer-Stuttgart 1974)

99. Thomas, C.: Das paraneoplastische Syndrom
Med. Klinik 70, 2053 (1975)

100. Thornes, R. D.: Oral anticoagulant therapy of human cancer
J. Med. 5, 83 (1974)

101. Trousseau, A.: Clinic medicale de l'hotel-dieu de Paris
5 th ed. Paris, III pp 105, 700 (1877)

102. Ts'ao, C.-H., N. Ali, T. Kolb: Spontaneous platelet aggregation. Its characteristics and relation to aggregation by other agents
Thromb. Haemostasis 39, 379 (1978)

103. Vreeken, J., W. Van Aken: Spontaneous aggregation of blood platelets as a cause of idiopathic thrombosis and recurrent painful toes and fingers
Lancet 2, 1394 (1971)

104. Walter, E.: Biomathematik für Mediziner
(Teubner-Stuttgart 1975)

105. Walter, E., E. Weber: Überwachung der Behandlung mit Aggregationshemmern
Med. Welt 27, 1369 (1976)

106. Walsh, P.N.: The possible role of platelet coagulant activities in the pathogenesis of venous thrombosis
Thromb. Diath. Haemorrh. 33, 435 (1975)

107. Warren, B.A.: Tumor metastasis and thrombosis
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 59, 139 (1974)

108. Warren, B.A., O. Vales: The adhesion of thromboplasmatic tumour emboli to vessel walls in vivo
Brit. J. Exp. Pathol. 53, 301 (1972)

109. Weiss, H.J.: Platelet physiology and abnormalities of platelet function
N. Engl. J. Med. 293, 531 (1975) u. 293, 580 (1975)

110. Weksler, B., M. Gillick, J. Pink: Effect of Propanolol on platelet function
Blood 49, 185 (1977)

111. Wessely, S.: Zur Methode des Plättchenaggregationstestes. Behandlung des Blutes zwischen Entnahme und Bestimmung
Diss. Frankfurt 1972

112. White, J.G.: Platelet Morphology
In S.A. Johnson: The circulating platelet
(Academic Press-New York 1971, 46 - 122)

113. Wood, S. jr.: Experimental studies on the spread of cancer, with special reference to fibrinolytic agents and anticoagulants
J. Med. 5, 7 (1974)

114. Wood, S. jr.: Experimental studies of the intravascular dissemination of ascitic V_2 carcinoma cells in the rabbit, with special reference to fibrinogen and fibrinolytic agents
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 20, 92 (1964)

115. Wu, K.K., R.W. Barnes, J.C. Hoak: Platelet hyperaggregability in idiopathic recurrent deep vein thrombosis
Circulation 53, 687 (1976)

116. Wu, K.K., J.C. Hoak: Spontaneous platelet aggregation in arterial insufficiency: Mechanisms and implications
Thromb. Haemostasis 35, 702 (1976)

117. Wu, K.K., J.C. Hoak: A new method for the quantitative detection of platelet agrregates in patients with arterial insufficiency
Lancet II, 924 (1974)

118. Zeckert, F.: Thrombosen, Embolien und Aggregationshemmer in der Chirurgie
Fortschr. Med. 94, 1791 (1976)

119. Zucker, S., C. Mielke: Classification of thrombocytosis based on platelet function tests: Correlation with hemorrhagic complications
J. Lab. Clin. Med. 80, 385 (1972)

LEBENSLAUF

Name	:	Heinrich Josef Rapien
Geburtsdatum	:	07.07.1955
Geburtsort	:	Meppen
Familienstand	:	ledig
Staatsangehörigkeit:		deutsch
Eltern	:	Heinrich Rapien, Landwirt, Wilma Rapien, geb. Hermanns, Hausfrau
Abitur	:	1975 am Kreisgymnasium Meppen (Emsland)
Studium	:	Beginn Wintersemester 1975/76 an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster im Fach Rechtswissenschaft bis Wintersemester 1976/77 seit Sommersemester 1977 an der Freien Universität Berlin im Fach Humanmedizin
Physikum	:	bestanden am 20.03.1979
1. Staatsexamen	:	bestanden am 20.03.1980
2. Staatsexamen	:	bestanden am 20.08.1982
P.J.-Zeit	:	vom 18.10.1982 bis zum 04.02.1983 Pädiatrie (Rudolf-Virchow-Krankenhaus) vom 07.02.1983 bis zum 27.05.1983 Innere Medizin (Klinikum Steglitz) vom 30.05.1983 bis zum 16.09.1983 Chirurgie (Klinikum Steglitz)
3. Staatsexamen	:	bestanden am 15.11.1983
Approbation	:	15.12.1983
Wehrdienst	:	seit 07.03.1984 wehrpflichtiger Stabsarzt beim PzGrenBtl 323 in Schwanewede

Herrn Prof. Dr. H. Gerhartz danke ich für die Themenstellung und die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Für die Überlassung der Blutproben von Patienten gilt mein Dank im Klinikum Charlottenburg Herrn Prof. Dr. Gerhartz, Herrn Prof. Dr. Nagel, Herrn Prof. Dr. Busch und Herrn Ass.-Prof. Dr. Habermalz, im Klinikum Steglitz Herrn Prof. Dr. Dißmann, Herrn Prof. Dr. Huckauf und Herrn Prof. Dr. Ernst, im Augusta-Viktoria-Krankenhaus Herrn Prof. Dr. Gerstenberg.

Durch ihr reges Interesse und durch viele Gespräche mit mir hat Frau Dr. Gerhartz zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ihr gilt mein besonderer Dank.

Frau P. Glomp danke ich für die Unterstützung bei der Erlernung der Methodik.

Frau Dipl.-Math. G. Wolf danke ich für die Hilfe bei der Auswertung des statistischen Zahlenmaterials.